
ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

Études épidémiologiques et prophylactiques du Paludisme en Algérie, en 1904.

PAR MM. EDMOND ET ETIENNE SERGENT

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Nous avons porté nos recherches sur les deux facteurs du paludisme en un lieu donné :

- 1° Réservoir de virus ;
- 2° Gîtes à Anophélines.

1° RÉSERVOIR DE VIRUS

Il est représenté par :

- A. — Les anciens infectés européens.
- B. — Les indigènes, surtout les enfants indigènes, très souvent infectés sans manifestations morbides.

Donc, pour avoir une idée de l'importance du réservoir du virus dans un pays, il faut connaître le nombre des Européens anciens infectés par rapport au nombre total des Européens, et connaître surtout le pourcentage endémique de l'infection palustre chez les enfants indigènes. C'est ce dernier pourcentage, fourni par l'examen du sang et la palpation de la rate de tous ou du plus grand nombre possible des enfants indigènes de la localité, qui sert à *mesurer le paludisme* de cette localité et qui est nommé pour cette raison *index endémique*.

Les tableaux suivants (n° 1 et n° 2) donnent les index endémiques d'un certain nombre de localités d'Algérie. Ils montrent la variation des index dans une même localité suivant les saisons (surtout le deuxième tableau, détaillé).

Le croquis de la *Fig. 2* montre les différences entre les chiffres de l'index endémique de deux quartiers d'un même village (Attatba). Le quartier A, qui possède un index plus élevé que le quartier B, est situé à quelque distance d'un ravin plein d'eau

Tableau n° 1. — Index endémique.

Epoque : 1904.	Localité.	Nombre d'enfants indigènes examinés.	Nombre d'enfants indigènes présentant des symptômes paludéens (grosse rate ou Hématozoaires dans le sang).
Janvier	Montebello	21	9
Avril	Attatba	26	6
Mai	Ain-Tedeles	31	22
Juillet	Aïn-M'lila	3	1
—	Ain-Touta	1	0
—	M'cid	38	17
—	Gueddacha	24	15
—	Cora	20	2
—	Village nègre de Biskra	21	0
—	Babdarb	44	30
—	Ras el Gueria	25	16
Août	Montebello	24	23
—	Oued-Atménia	10	9
Septembre	Montebello	1	1
—	Sigus	4	1
—	Taya	8	6
Octobre	Montebello	19	18
—	Fort-de-l'Eau	7	7
—	Habra	4	4
—	Ain-Tedeles	40	40
—	Douar Tahamda	11	6
—	Douar Ghoulize	18	17
—	Douar Mekhada (Tiaret)	11	7
Novembre	Montebello	4	4
—	Thiers	2	1
—	Saf-Saf	7	7
—	Pont-de-Trajan	15	10
—	Oued-Zergua	3	2
—	Barral	28	25
—	Dréa	8	4
—	Medjez-Sfa	28	20

stagnante, nommé le *trou-bleu*, gîte à larves d'Anophélines. Les deux quartiers sont séparés l'un de l'autre par une légère émi-

nence. Le lit de l'oued, parallèle à la route qui traverse le village, est canalisé; ses bords sont peu favorables à l'évolution

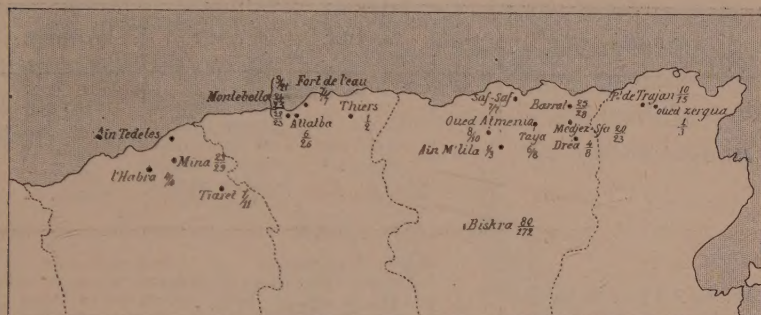


Fig. 1. — INDEX ENDÉMIQUES.

Dans chaque localité, le plus grand nombre possible d'enfants indigènes a été examiné. Nous examinâmes des enfants pris au hasard, dont l'âge variait de 1 à 14 ans.

des larves d'Anophèles. D'après les renseignements du médecin local, M. le Dr Danvin, les cas de paludisme constatés sont plus fréquents dans le quartier A que dans le quartier B.

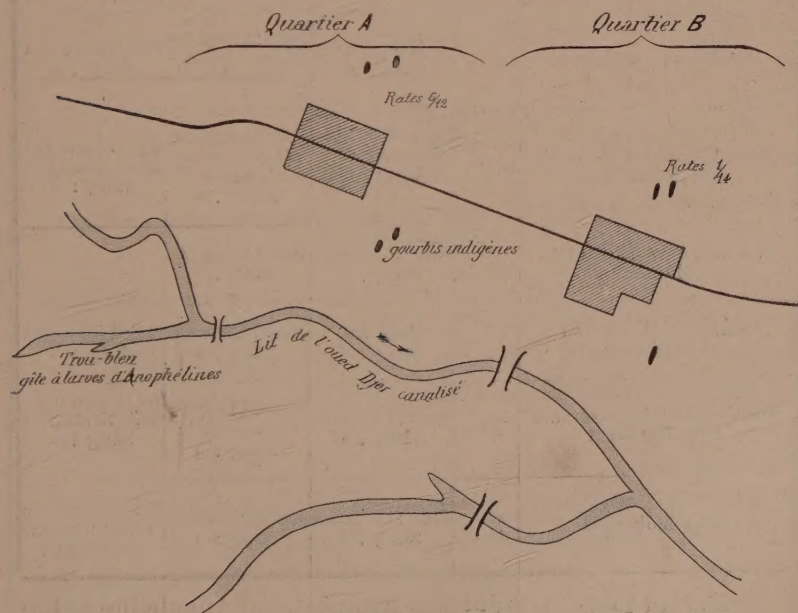


Fig. 2.

Index endémique du village d'Attatba (Mitidja), en avril 1904.

*Tableau n° 2. — Examen d'enfants indigènes de Montebello
fait à plusieurs reprises en 1904.*

NOMS	AGE	JANVIER	AOUT	OCTOBRE
Mstafaoui Saïd ben Telli	14 an ^s	Rate : 0 Sang : 0	Rate ectopiee (bord infér. au niveau de l'épine iliaque antéro-supér.) Sang : 0	Rate ectopiee (bord inférieur au pubis) Sang : 0
Ababzi Ali ben Mohamed	12 —	Rate : dépasse les fausses côtes de 4 tr. de doigts Sang : 0	Rate : 6 travers Sang : 0	
Mstafaoui Ahmed ben Telli	5 —	Rate : 0 Sang : 0	Rate : 1 travers Sang : croissants	Rate : 3 travers Sang : très rares petites formes
El Cherif ben Mohamed	12 —	Rate : 1/2 trav. Sang : 0	Rate : 2 travers Sang : petites formes	
Barta bent Bougrin	10 —	Rate : 0 Sang : 0	Rate : 2 travers Sang : rares schizontes	Rate : 2 travers Sang : 0
Ben Keltoum-Mohamed ben Mohamed	11 —	Rate : 0 Sang : 0	Rate ectopiee : 2 travers sous l'ombilic Sang : 0	Rate : 3 travers sous l'ombilic Sang : 0
N'Kious Abdelkader ben Mamar	10 —	Rate : 1/2 trav. Sang : 0	Rate à l'ombilic Sang : 0	
Mstafaoui Aïssa ben Abdelkader	7 —	Rate : 0 Sang : 0	Rate : 4 travers Sang : 0	Rate : 4 travers Sang : 0
Ben Keltoum Abderahman ben Mohamed	7 —	Rate : 1 travers Sang : 0	Rate : 1 travers sous ombilic Sang : 0	Rate : 5 travers Sang : 0
Gena Mohamed	7	Rate : 1 travers Sang : 0	Rate : 3 travers Sang : 0	Rate à l'ombilic Sang : rares schizontes
Yaya ben Tahar	13 —	Rate : 5 travers		Rate à l'ombilic Sang : 0

La carte de la *Fig. 3* montre les variations de l'index endémique, au mois de juillet 1904, dans les différents villages de l'oasis de Biskra, selon l'abondance des gîtes à Anophélines.

Les villages suivants : *Gueddacha*, *Ras-el-Gueria*, *Bab-darb*, *M'cid*, possèdent un index endémique élevé. Il sont situés en pleine palmeraie, et sont pourvus d'une grande quantité d'eau nécessaire aux irrigations. — L'oasis de *Cora*, isolée, située à plusieurs kilomètres au sud, ne possède que très peu d'eau rela-

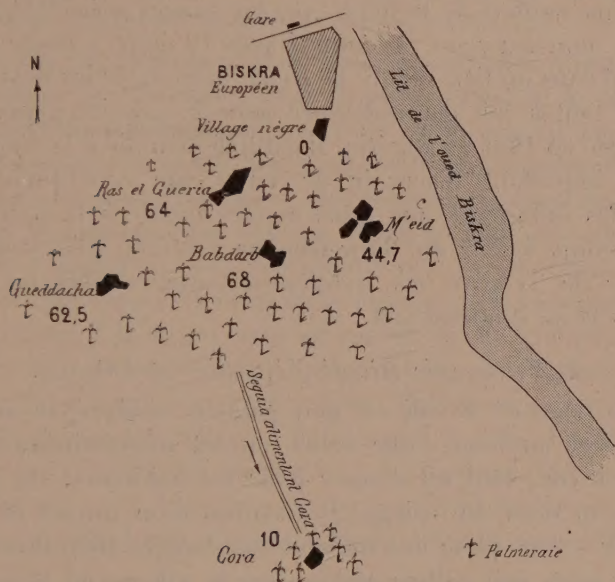


Fig. 3. — Index endémique dans les villages indigènes de l'oasis de Biskra (juillet 1904).

tivement, car l'eau qu'elle reçoit a dû arroser auparavant toute l'oasis du Vieux-Biskra; son index est faible : 10 0/0. — Le village nègre, situé à la limite nord des palmeraies, contigu à la ville européenne et ne possédant aucun palmier, a un index nul.

*
* *

En un lieu donné, l'intensité du paludisme diminue, si le réservoir du virus paludéen diminue, sans qu'il n'y ait aucune modification dans les gîtes à Anophélines.

C'est ce que montrent les exemples suivants :

1^o *Gare de Medjez-Sfa* (Compagnie du Bône-Guelma, département de Constantine).

Les années précédentes, il y avait près de la gare, à une cinquantaine de mètres à l'est, 4 ou 5 familles indigènes qui ont transporté ailleurs leurs tentes en hiver 1903-1904. Or les années où elles ont campé près de la gare coïncident avec les années fiévreuses de celle-ci; cette année 1904, où, pour la première fois, ces indigènes ont été absents, le chef de gare et sa famille ont moins souffert de la fièvre que les années précédentes, et le facteur, nouveau venu, indemne depuis 10 mois, a passé ce premier été dans un lieu réputé fiévreux, sans avoir les fièvres¹. Ce fait est tout à fait contradictoire avec la gravité générale du paludisme en 1904 en Algérie. Il est tellement lié à la disparition de cet important réservoir de virus que constituent 4 ou 5 familles indigènes, que nous avons signalé à la Compagnie des chemins de fer du Bône-Guelma l'intérêt qu'il y aurait à éloigner de la gare les indigènes, toujours plus ou moins infectés et se soignant mal.

2^o *Village de Rivoli* (département d'Oran).

Le village de Rivoli est peu palustre malgré sa situation particulière au fond d'une vallée où les inondations, presque chaque hiver, sont un danger pour les habitants. On a commencé, au nord du village, l'exécution d'un tunnel destiné à déverser le trop-plein des inondations dans la Méditerranée, en passant sous une colline qui sépare le village de la mer. De grand canaux, destinés à amener l'eau de la région au tunnel, ont été creusés, autour du village. Au printemps (mois de mai) de l'année 1904, ces canaux contenaient de l'eau stagnante sans issue, destinée à devenir des gîtes à larves d'Anophélines (gîtes qui n'existaient pas les années précédentes). D'autre part, l'espèce *Anopheles maculipennis* existe dans la région. En mai 1904, des adultes de cette espèce ont été recueillis dans les habitations du village. Tout semblait donc faire prévoir, pour l'été 1904, que le paludisme sévirait parmi les habitants de Rivoli. Or, d'après les renseignements très précis du médecin local, M. le Dr Capuron, aucun cas de paludisme de première

1. Le voisinage d'Européens impaludés, qui prennent presque toujours de la quinine est moins dangereux que celui des indigènes qui ne se traitent pas.

invasion n'a éclaté au village cet été, alors que les fièvres sévissaient avec intensité dans les autres localités de la circonscription médicale de Rivoli. (Aïn-Sidi-Chérif, Noisy-les-Bains, Aboukir, Bladboumia, la Stidia, Fornaka, Sirat, Ouriah.)

L'explication réside dans ce fait que la population indigène, réservoir de virus, est agglomérée à quelque distance du village européen, à un kilomètre environ. Les indigènes sont très rares dans le village européen, habité en grande partie par des colons parisiens qui les tiennent instinctivement à l'écart.

3^o *Village de Clinchant* (Les-Silos, département d'Oran).

Le village de Clinchant, situé dans la vallée de la Mina, a peu souffert du paludisme cet été 1904, relativement aux localités voisines situées dans les mêmes conditions topographiques. Les *Anopheles maculipennis* y sont nombreux, ainsi que nous avons pu le constater en octobre. Mais le réservoir de virus (population indigène) est représenté par un nombre faible d'individus par rapport à celui de la population européenne. Il y a, à Clinchant, d'après les renseignements de M. Briquet, administrateur de commune mixte, une trentaine d'indigènes habitant le village européen, comprenant 290 personnes environ. Cette proportion est infime, relativement à celle des villages algériens en général. Au contraire, à 3 kilomètres à l'ouest, le douar Morseli a été très éprouvé par les fièvres cette année.

4^o *Ferme du Dr Azam* (près de Tiaret, département d'Oran).

Près de Tiaret, les fermes européennes ont cette année souffert du paludisme après l'arrivée de bandes de Marocains, embauchés pour les moissons, et qui s'étaient précédemment infectés dans la plaine, où les moissons sont plus précoces. D'une façon très nette, les habitants européens de ces fermes ont présenté leurs premiers accès 15 jours environ après l'arrivée de ces Marocains, qui avaient apporté le virus de la plaine. Ces bandes de Marocains vivent séparées les unes des autres et les différents membres de chacune d'elles restent agglomérés aux environs de la même ferme pendant l'époque des moissons. La ferme du Dr Azam possède à ses abords immédiats beaucoup d'eau, et même davantage de gîtes à Anophélines que les fermes de la région, isolées les unes des autres. Cependant, comme la bande de Marocains embauchée à la ferme Azam était arrivée

moins atteinte des fièvres que celles des autres fermes, les habitants européens de la ferme Azam ont manifestement moins souffert du paludisme que les autres habitants de la région.

*
* *

Au cours de la recherche des index endémiques, nous avons eu l'occasion de faire les observations suivantes :

1) L'hématurie chez les anciens paludéens est loin d'être une rareté en certains points de l'Algérie (documents du Dr Carpanetti, à Guelma; du Dr Azam, à Tiaret; du Dr Monnier, à Cassaigne. Elle deviendrait plus fréquente dans les pays où le paludisme devient plus grave d'une façon évidente (documents du Dr Fabre, à Aïn-Tedeles);

2) L'examen du sang nous a montré :

a) 3 cas où les Hématozoaires du paludisme étaient



Fig. 4. — Hématozoaires du paludisme à forme très allongée dans les hématies. (Cas de Fort-de-l'Eau.)

extrêmement nombreux : fillette indigène examinée en juillet à Biskra, stade de frisson (10 globules rouges sur 12 sont infectés); — 2 enfants indigènes en octobre, au douar Ghoulize (commune mixte de la Mina), stade de chaleur (hématies presque toutes infectées, certaines contenant jusqu'à six parasites);

b) Un cas où les Hématozoaires endoglobulaires présentaient des formes amiboïdes très allongées d'un aspect particulier (enfant indigène de Fort-de-l'Eau) (*Fig. 4*);

c) Nous avons trouvé dans le sang d'un certain nombre de paludéens, examinés au cours de notre campagne antipaludique, deux sortes d'éléments qui n'ont pas encore été décrits :

Les premiers (*Fig. 5*) ont la forme d'anneaux plus ou moins aplatis ou déformés; ils sont parsemés dans le plasma, ou groupés par places, quelquefois en nombre très considérable. Ils semblent formés d'une substance molle et dépourvue de structure, prenant une teinte rose foncée, quand on colore

fortement par le mélange bleu à l'argent éosine. La longueur maxima des anneaux aplatis est de 10 à 12 μ , le diamètre des anneaux non aplatis est de 8 μ en moyenne, et l'épaisseur de l'anneau est de 0,75. La forme aplatie est la plus fréquente, mais on trouve aussi des formes circulaires ou en 8, comme un anneau de caoutchouc roulé entre les doigts.

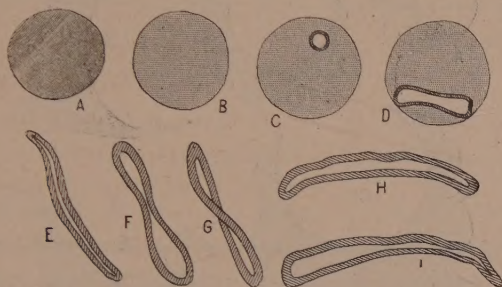


Fig. 5. — A, globule rouge normal. B, globule rouge décoloré. C, D, E, etc., corps en anneau.

On rencontre, dans les mêmes préparations de sang, d'autres éléments qui montrent de quelle façon se forment les figures en anneau. On voit d'abord, dans les globules rouges dont la réaction colorante s'est modifiée et affaiblie, un trou à l'emporte-pièce dont les bords sont comme renflés et sont plus colorés que le reste du globule rouge. A des stades plus avancés, la perforation s'agrandit aux dépens du globule rouge, les bords du trou se colorant toujours plus fortement et donnant l'impression d'être du tissu condensé. Finalement, il ne reste plus du globule rouge qu'un mince anneau coloré en rose. L'aplatissement de cet anneau lui donne la forme trouvée ordinairement dans le sang. M. A. Laveran, à qui nous avons montré nos préparations, pense que la perforation du globule rouge représente la place d'Hématozoaires endoglobulaires du paludisme, laissée vide par le départ de ceux-ci.

Les seconds éléments (*Fig. 6*) ont une forme semi-lunaire. La courbure interne est régulière et son rayon n'est jamais inférieur à celui d'un globule rouge, il lui est égal ou supérieur. La courbure externe est toujours irrégulière et présente une série d'échancrures. Les pointes de la demi-lune sont très effilées. Ces éléments ne présentent aucune structure et se colorent plus

faiblement que les corps en anneau. Ils sont souvent extrêmement nombreux dans les préparations où on les rencontre parfois en même temps que des corps en anneau. Les figures en demi-lune se voient dans le sang des paludéens très cachectiques et

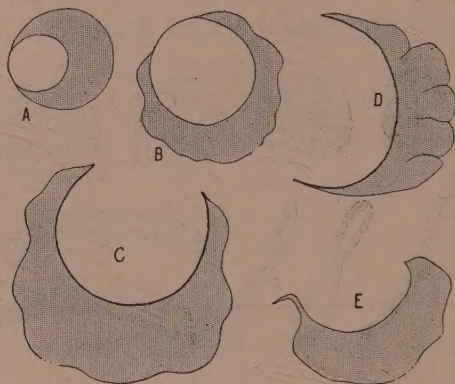


Fig. 6. — Corps en demi-lune.

dont le sang est souvent hémolysé. Nous n'avons aucune idée sur leur origine. M. A. Laveran pense que ces figures sont artificielles, proviennent de la rétraction de globules rouges altérés autour desquels s'accumule de la substance colorable, les globules rouges pouvant disparaître.

En résumé : 1° les corps en anneau et ceux en demi-lune ne se voient que sur des préparations intensément colorées par le bleu de méthylène éosine ;

2° Ils ne se trouvent que dans du sang de paludéens : 26 fois chez 243 paludéens (soit 1 p. 10), 0 fois chez 266 sujets non paludéens, des mêmes localités, examinés dans les mêmes conditions¹ ;

3° Par suite, la présence de ces corps dans le sang de l'homme devra faire penser au paludisme.

Le tableau suivant donne le détail de nos recherches ; nous classons comme paludéens les sujets présentant des signes physiques du paludisme : Hématozoaires dans le sang périphérique, ou rate dépassant largement le rebord des fausses côtes.

1. Nous avons retrouvé les corps en anneau et les corps en demi-lune dans le sang de certains animaux (rats atteints de maladie infectieuse chronique), chez qui nous poursuivons leur étude.

	ENFANTS INDIGÈNES		ADULTES INDIGÈNES		ENFANTS EUROPÉENS	
Nombre des examinés.	499		3		7	
	Paludéens	Non paludéens	Paludéens	Non paludéens	Paludéens	Non paludéens
	234	265	3	0	6	1
Nombre des cas à formes en anneau..	4	0	1	0	3	0
Nombre des cas à formes en demi-lune.	12	0	2	0	4	0

d) Chez un certain nombre de paludéens non soignés, à infection grave, les hémato blasts présentaient une augmentation de nombre et de volume qui nous a paru intéressante à signaler (*Fig. 7*).

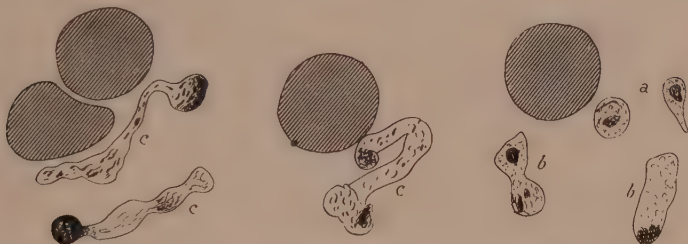


Fig. 7. — Hémato blasts dans du sang de paludéens.

a). — Hémato blasts normaux.

b). — Hémato blasts déjà anormaux.

c). — Hémato blasts à formes tout à fait anormales.

e) Nous avons examiné à plusieurs reprises, en 1904, le sang de C.... qui a contenu, en 1903, au cours d'une indisposition bizarre, un Protozoaire nouveau (décrit *in Soc. Biol.* le 17 octobre 1903, t. LV, p. 4163). Cet homme n'a rien montré de particulier en 1904 dans son sang.

2° GITES À ANOPHÉLINES.

L'année « agricole » 1903-1904 a été particulièrement pluvieuse; aussi, comme il est de règle, elle a été extrêmement

fiévreuse. Les pluies de printemps surtout ont été dangereuses, car elles ont formé un grand nombre de gîtes qui ont passé l'été sans se dessécher.

Le tableau suivant permet de comparer l'importance de la chute d'eau en 1904 relativement aux précipitations des années précédentes 1903 et 1902. Les hauteurs mensuelles de la pluie qui y sont indiquées sont celles observées à Alger : les variations de la hauteur des pluies à Alger sont le reflet des variations de la hauteur des pluies dans l'Algérie entière.

Nous avons relevé les hauteurs des pluies tombées de septembre à septembre pour chaque année « agricole » : la quantité d'eau tombée pendant cette période renseigne sur l'abondance des gîtes à Anophélines dans la saison chaude.

Hauteurs mensuelles et annuelles, en millimètres, de la pluie à Alger (de septembre à septembre.)

Années.	Octobre.	Novembre.	Décembre.	Janvier.	Février.	Mars.	Avril.	Mai.	Juin.	Juillet.	Août.	Septembre	Totaux.
1901-02.	167,3	71,1	90,4	18,4	43,9	70,0	53,5	40,8	0,8	14,5	13,8	32,0	618,5
1902-03.	101,1	61,3	169,3	26,3	13,9	43,1	40,2	10,7	50,3	13,7	0,4	4,9	535,2
1903-04.	89,0	158,8	125,5	232,2	86,2	105,7	94,4	1,3	5,2	gouttes	0,7	11,5	940,5

On a vu, en 1904, le paludisme sévir cruellement en des lieux élevés où il était anodin les années précédentes (douars Ghoulalze et Tahamda de la commune mixte de la Mina).

Ces faits d'éclosion de paludisme en des localités jusque-là peu touchées ayant paru à certains observateurs contredire la théorie anophélienne, l'enquête que nous avons pu faire en temps utile nous a montré l'existence d'*Anopheles maculipennis* très nombreux dans ces douars. La présence d'Anophélines dans une localité peut passer absolument inaperçue des habitants, alors même que ces Insectes abondent. C'est ce que nous avons pu observer souvent dans certaines localités où les habitants, dont la bonne foi ne peut pas être soupçonnée, nous déclaraient n'être jamais piqués par ces Insectes. L'examen des murs de

leurs chambres à coucher, le matin, décelait la présence de nombreux Anophélines gorgés de sang. Ces observations trouvent leur explication dans ce fait que la douleur provoquée par la piqûre de ces Insectes est souvent insignifiante, parfois absolument nulle. Au contraire, la piqûre des Moustiques ordinaires (*Culex. Stegomyia*), qui sont incapables de transmettre le microbe du paludisme, est beaucoup plus douloureuse. L'expérience suivante, que nous avons répétée à plusieurs reprises, en fait foi. Nous placions simultanément nos mains dans deux cages à Moustiques contenant respectivement un nombre égal, l'une de Culicines, l'autre d'Anophélines (nés de larves au laboratoire). La cuisson occasionnée par la piqûre des Anophélines était constamment plus faible que celle qui était causée par la piqûre des Culicines.

D'autre part plusieurs personnes ayant séjourné d'abord dans des localités fiévreuses où les Anophélines sont très communs (Habra, Alma, Oued-Athménia) et ensuite dans des villes (Oran, Alger) nous ont déclaré d'une manière formelle être beaucoup plus incommodées, pendant leur séjour dans ces villes par les Moustiques qui y existent (Moustiques de la sous-famille *Culicina* seulement, les Anophélines y étant inconnus), qu'elles ne l'avaient été par les Anophélines des localités fiévreuses d'où elles venaient.

On peut donc très bien concevoir que des localités soient signalées comme exemptes de Moustiques, alors que ces Insectes y existent réellement.

Nous avons constaté l'existence de gîtes à Anophélines de nouvelle formation.

La formation de ces gîtes est due :

1° A des phénomènes géologiques (accumulation de sables en dunes, empêchant l'écoulement des eaux), comme aux environs d'Aïn-Tedeles.

Une vaste région avoisinant Aïn-Tedeles est devenue particulièrement palustre depuis 4 à 5 ans. A cette époque se sont formés des marais disséminés dans la région sablonneuse comprise entre Pélissier et Aïn-Tedeles, le long de la voie du chemin de fer; cette région est peuplée surtout d'indigènes; les

fermes européennes y sont relativement rares et ce sont les indigènes qui paient le plus lourd tribut aux fièvres.

+ gourbis indigènes

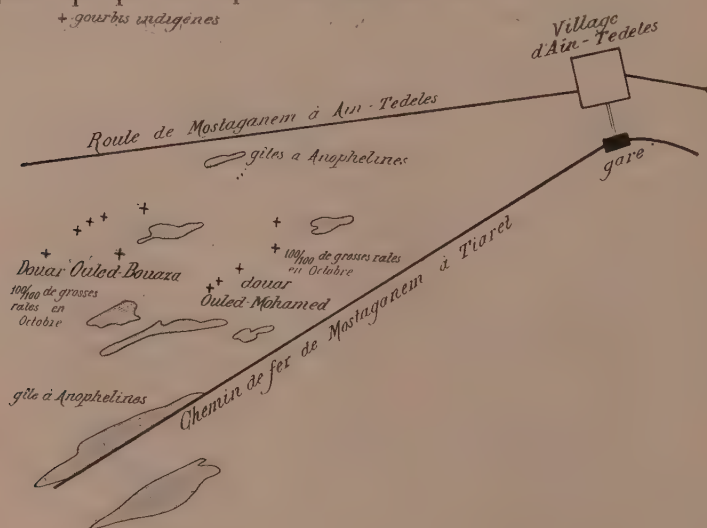


Fig. 8. — Plan-croquis des environs d'Aïn-Tedeles.

Les douars de la région qui nous ont été signalés comme particulièrement éprouvés sont les douars Ouled-Bouaza et Ouled-Mohamed, appartenant à la commune d'Aïn-Tedeles, à 5 kilomètres du village. La mortalité a augmenté d'une façon frappante parmi les indigènes de cette commune, depuis quelques années, comme le montre la statistique suivante établie par la municipalité d'Aïn-Tedeles :

Mortalité indigène pendant les années 1899, 1900, 1901, 1902 et 1903 dans la commune d'Aïn-Tedeles.

Années.	Janvier.	Février.	Mars	Avril.	Mai.	Juin.	Juillet.	Août.	Septembre	Octobre.	Novembre.	Décembre.	Totux.
1899.	—	2	4	4	—	—	3	—	2	1	2	3	23
1900.	3	4	3	1	2	1	2	3	3	4	—	2	30
1901.	3	6	3	2	—	2	6	18	11	14	14	3	84
1902.	41	8	11	14	2	1	—	7	12	13	13	6	100
1903.	3	12	8	5	2	3	4	7	6	5	7	9	71

Des marais se sont formés pendant l'hiver 1900-1901, au voisinage des douars.

L'index endémique des douars Ouled-Bouaza et Ouled-Mohamed s'élevait au mois de mai à 70 0/0.

En octobre il atteignait 100 0/0.



Fig. 9. — Enfant indigène de la région d'Aïn-Tedeles.

(Douar Ouled-Mohamed, où l'index endémique est de 66,6 0/0 au printemps et de 100 0/0 en automne.) Rate énorme descendant jusqu'au pubis.

Disséminés entre les gourbis dont l'ensemble forme ces douars, à des distances de 200 à 400 mètres, se trouvent des marécages persistant une grande partie de l'été, où pullulaient, en mai, des larves d'*Anopheles maculipennis* en quantité incommensurable;

2^e Comme déjà nous l'avons signalé, la formation de nouveaux gîtes à Anophélines est souvent due aux progrès de l'agriculture, qui creuse des canaux d'irrigation et amène l'eau dans des pays autrefois secs: la gare de Barral, par exemple,

était autrefois indemne de paludisme. Les fièvres y sévissent avec force depuis la construction du canal d'irrigation dit de la Seybouse; ce canal ne constitue pas par lui-même un gîte à Anophèles, mais l'eau d'infiltration qui s'en échappe forme des mares très dangereuses.

D'autres travaux *ne forment pas de gîtes, mais ne font que les transformer*. Les canaux de drainage dont les bords sont envahis par une végétation touffue, et dont l'eau a un très faible courant, sont des gîtes à Anophèles. C'est ce qui arrive pour la plupart des canaux de drainage de la Mitidja (canal de dessèchement du lac Halloula, lit canalisé de l'oued Bakora [Fort-de-l'Eau], lit canalisé de l'oued Smar, canal d'irrigation de l'Alma, etc., etc.). On peut dire, d'une manière générale, *qu'un canal mal entretenu équivaut à un marais*.

OBSERVATIONS SUR LES ANOPHÉLINES D'ALGÉRIE.

Les Anophèles que nous avons observés en Algérie sont :

Anopheles maculipennis, Meigen.

Anopheles algeriensis, Theobald.



Fig. 10. — Distribution des Anophèles.

Myzomyia hispaniola, Theobald.

Pyrethrophorus chaudoyei, Theobald.

La carte suivante donne la répartition de ces Anophèles en Algérie.

On remarquera que *A. maculipennis* est répandu de la mer au Sahara; que *A. algeriensis* semble se localiser dans certaines

vallées du Tell (Mitidja) et certaines vallées de la grande Kabylie (vallée du Sebaou et du Bougdoura à Mirabeau, vallée de l'Isser à Thiers, vallée de l'oued Djemaa à Dra-el-Mizan); que *Myzomyia hispaniola* ne se trouve que dans les vallées encaissées de la grande Kabylie (vallées de la Soummam, de l'oued Djemaa, de l'oued Sébaou, des oued Chiffa, Mouzaïa et Madani); que *Pyretophorus chaudoyei* est confiné dans les oasis sahariennes.

ANOPHELES MACULIPENNIS

Nous avons observé que les *An. maculipennis* étaient, en général, plus grands dans la vallée du Cheliff et dans le département d'Oran que dans la Mitidja et dans le département de Constantine.

(5^{mm},5 à 6^{mm}, sans la trompe, dans la Mitidja.)

(6^{mm},5 à 7^{mm}, sans la trompe, dans la vallée du Cheliff.)

DISTRIBUTION. — Nous avons rencontré l'espèce *An. maculipennis* partout, en Algérie, où nous avons fait des recherches, à l'exception d'un seul point : le village de *Thiers*, où l'espèce *An. algeriensis* existait seule.

Toutes les autres localités fiévreuses que nous avons visitées possédaient l'*An. maculipennis*, soit seule, soit accompagnée d'*An. algeriensis*, *Myzomyia hispaniola*, *Pyretophorus chaudoyei*. Ce sont :

Département d'Oran : Mostaganem, Aïn-Tedeles, Habra, Rivoli, Perrégaux, Relizane, marécages de la Macta ;

Département d'Alger : Lavigerie, Marengo, Montebello, Attatba, Mouzaïa-les-Mines, Camp-des-Chênes, Sidi-Madani, Birtouta, Gué-de-Constantine, Maison-Carrée, Hammam, Oued-Smar, Maison-Blanche, Rhégaïa, Alma, Mirabeau, gare de Dra-el-Mizan.

Département de Constantine : vallée du Zéramna, Saf-Saf, Smendou, Oued-Atménia, Takriets-Seddouk, Ighzer-Amokran, Kroubs, Aïn-M'lila, Sila, Sigus, Aïn-Touta, Biskra, oasis de Sidi-Yahia, Dréa, Medjez-Sfa, Taya, Barral, Ouled-Rahmoun.

Tunisie : Pont-de-Trajan, Oued-Zergua.

GITES A LARVES. — Marais, sources, bords d'oued et flaques laissées dans les lits d'oued, canaux mal entretenus, etc. Eau presque toujours limpide. Ces gites peuvent contenir concurremment des larves d'*An. algeriensis* et de *Myzomyia hispaniola*.

BIOLOGIE DES ADULTES : L'*An. maculipennis* est une espèce essentiellement domestique. Dans certaines localités, ils noircissent les murs des habitations par leur nombre. On les voit très souvent (mâles et femelles) dans les écuries, où ils se posent sur les toiles d'araignées poudreuses. Ils se trouvent en très grande quantité dans les gourbis et habitations indigènes, malgré la fumée.

DISTANCE MAXIMA à laquelle peuvent voler les *An. maculipennis* de leur lieu d'éclosion : 2 kilomètres.

Nous avons pu constater qu'exceptionnellement les *An. maculipennis* peuvent voler à 1 kilomètre et demi et deux kilomètres de leur lieu d'éclosion. Au douar Tahamda (commune mixte de la Mina), nous avons constaté la présence d'*An. maculipennis* très nombreux dans des habitations distantes de 1 kilomètre et demi à 2 kilomètres de la plaine où quelque temps auparavant existaient des mares. Aucune autre collection d'eau ne se trouvait aux environs.

NOCIVITÉ. — Nous avons disséqué les glandes salivaires d'un certain nombre d'*An. maculipennis*. La proportion des cas où nous avons trouvé des sporozoïtes représente les chances d'infection pour les habitants à la date de notre passage dans la localité.

Pour la reconnaissance et l'identification des sporozoïtes (outre l'aspect), nous prenions pour critérium :

1^o Les dimensions, mesurées au micromètre ;

2^o Les mouvements propres des sporozoïtes, lorsqu'ils étaient sortis des cellules des glandes salivaires, à la suite d'une faible pression exercée sur la lamelle couvre-objet.

Proportion des An. maculipennis infectés, en diverses localités de l'Algérie.

DATE (1904).	LOCALITÉ	NOMBRE d' <i>Anopheles</i> examinés.	NOMBRE d' <i>Anopheles</i> infectés (sporozoïtes dans les glandes salivaires).	PROPORTION d' <i>Anopheles</i> infectés (par saison).
24 janvier.....	Montebello	1	0	2/73 de janvier au 1 ^{er} août
11 février.....	Oued-Smar	1	0	
15 —	Mirabeau	1	0	
1 ^{er} mars.....	Montebello	1	0	
11 —	Oued-Smar	1	0	
13 avril.....	Oued-Smar	16	0	
5 mai.....	Birtouta	1	0	
21 juillet.....	Montebello	51	2	
4 août	Montebello	1	0	2/19 du 1 ^{er} août au 1 ^{er} oct.
10 —	Montebello	4	1	
17 —	Chantier Halloula	3	1	
17 —	Montebello	1	0	
20 —	Oued-Atménia	1	0	
3 septembre.....	Montebello	2	0	
10 —	Chantier Halloula	2	0	
10 —	Montebello	2	0	
14 —	Oued-Atménia	2	0	
23 —	Oued-Atménia	1	0	
11 octobre.....	Montebello	4	0	1/12 du 1 ^{er} oct. au 30 nov.
24 —	Habra	2	1	
29 —	Douar Tahamda	1	0	
3 novembre.....	Montebello	5	0	

Le tableau suivant permet de comparer les proportions des *Anopheles* infectés et celles des enfants indigènes infectés, selon les saisons.

DATES	PROPORTION des <i>Anopheles</i> infectés.	PROPORTION des enfants indigènes infectés.
De janvier au 1 ^{er} août.....	2/73	118/254
Du 1 ^{er} août au 1 ^{er} octobre.....	2/19	40/47
Du 1 ^{er} octobre au 30 novembre.	1/12	172/215

ANOPHELES ALGERIENSIS

Nous rappelons que l'*An. algeriensis* est l'espèce vicariante, en Algérie, de l'*An. bifurcatus*¹.

DISTRIBUTION. — Nous avons trouvé l'espèce *An. algeriensis* dans toute la Mitidja et dans certaines vallées de Kabylie (vallées de l'oued Djemaa, de l'Isser, du Sebaou et du Bougdoura).

GITES A LARVES. — Analogues à ceux d'*An. maculipennis*.

Ils peuvent contenir concurremment des larves d'*An. maculipennis* et de *Myzomyia hispaniola*.

BIOLOGIE DES ADULTES. — C'est une espèce non domestique. Nous en avons trouvé très rarement dans les habitations, alors que les *An. maculipennis* y étaient nombreux et que, dans les gîtes à larves voisins, nous pêchions des larves d'*algeriensis* en nombre égal à celui des *maculipennis* (Alma, Maison-Carrée. Oued-Smar, Montebello, Birtouta).

NOCIVITÉ. — Les adultes étant très rares dans les habitations, nous n'en avons pu disséquer qu'un seul, dont les glandes salivaires ne contenaient pas de spérozoïtes.

La preuve de la nocivité de l'espèce *An. algeriensis* est fournie par l'épidémie de paludisme qui a sévi sur les habitants du village de Thiers en 1904, alors que, seule, l'espèce *An. algeriensis* existe dans la région.

Le médecin local, M. le Dr Prengrueber, a bien voulu nous donner les renseignements précis qui suivent :

« De juillet jusqu'à novembre, le paludisme s'est présenté sous une forme sévère parmi les habitants de Thiers; je puis affirmer qu'il n'est pas une seule personne qui n'ait été plus ou moins sérieusement atteinte. Il y a bien 15 ans que je n'avais constaté un retour aussi agressif du paludisme dans cette région. Il n'y a pas eu de décès du fait de la malaria à Thiers, mais certains malades ont été sérieusement secoués. »

D'autre part, nous avons reconnu, en octobre 1904, la présence de gamètes dans le sang d'enfants n'ayant pas quitté le village de tout l'été.

Or, nous avons étudié, en 1903 et en 1904, depuis le mois d'avril 1903, la faune du village de Thiers et de ses environs au point de vue Anophélines.

1. ED. ET ET. SERGENT, Observations sur les Moustiques des environs d'Alger, ces *Annales*, t. XVII, janvier 1903, p. 60.

En 5 visites, nous avons pu recueillir 104 larves d'*Anopheles* qui, toutes, appartenaient à l'espèce *An. algeriensis*, en 1904 comme en 1903. Il nous a été impossible de découvrir d'autres représentants de la sous-famille Anophélines dans les gîtes du village et de ses environs.

Il semble donc bien que l'espèce *An. algeriensis* ait été, seule, la propagatrice de l'épidémie de paludisme des habitants de Thiers.

MYZOMYIA HISPANIOLA

Espèce voisine de *Myzomyia turkhudi*. S'en distingue par la forme des poils frontaux angulaires et médians des larves, la forme des organes génitaux externes mâles, et des ongles de la patte antérieure chez le mâle.

DISTRIBUTION. — Nous ne l'avons rencontrée que dans les vallées de la grande Kabylie : vallée de l'oued Djemaa (gare de Dra-el-Mizan); vallée de la Soummam (gares de Takrietz-Seddouk et d'Ighzer-Amokran); vallées du Sebaou et du Bougdoura (Mirabeau); vallées des oued Chiffa, Madani et Mouzaïa (gares de Madani, Camp-des-Chênes et Mouzaïa-les-Mines.)

GÎTES A LARVES. — Ce sont les sources et les mares laissées dans le lit des oued. Ils peuvent contenir concurremment des larves d'*Anopheles maculipennis* et d'*Anopheles algeriensis*.

BIOLOGIE DES ADULTES. — Espèce peu domestique. Cependant, nous en avons recueilli de nombreux (mâles et femelles) dans les habitations d'une gare de Kabylie (Amokran), au mois de juillet. Dans les autres localités dont les gîtes contenaient des larves de cette espèce, les adultes étaient très rares dans les habitations.

NOUVEAU. — 14 adultes disséqués n'ont présenté aucun sporozoïte dans les glandes salivaires.

PYRETOPHORUS CHAUDOYEI

BIOLOGIE DES ADULTES. — Nous avons recueilli des adultes (mâles et femelles) de cette espèce, en octobre, dans les habitations de la ville européenne de Biskra, et dans une habitation européenne de l'oasis de Sidi-Yahia (Oued-Rhir).

PARASITES DES ANOPHÉLINES

Comme les années précédentes, nous avons trouvé des larves d'Hydrachnides sur les larves, nymphes et adultes d'*Anopheles maculipennis*, d'*Anopheles algeriensis* et de *Myzomyia hispaniola*. Ces ectoparasites semblaient avoir peu d'influence sur la vie de ces Culicides.

ÉTUDES PROPHYLACTIQUES

DIFFICULTÉS DE LA PROPHYLAXIE DU PALUDISME

1° La nature même du paludisme entraîne de grosses difficultés, quand on veut mettre en pratique la prophylaxie de cette maladie. Le paludisme étant une maladie à rechutes, la disparition complète des fièvres dans une région protégée ne s'observera que lorsque tous les anciens paludéens se seront guéris (ce qui demande plusieurs années) ou auront disparu.

Le réservoir de virus, représenté par les anciens infectés, persistera donc longtemps, et les chances d'infection des nouveaux venus et des nouvelles générations ne diminuera que peu à peu.

En certains points de l'Algérie, les gîtes à Anophélines sont très considérables, fournissent des quantités innombrables d'Insectes propagateurs des Hématozoaires, en même temps que le réservoir de virus est très abondant. A Montebello, en mai-juin 1904, les gîtes à Anophélines étaient représentés par une série de flaques, de canaux et de marais disposés sur une longueur de 1 à 2 kilomètres au sud du village. D'autre part, l'index endémique fut, en été, de 95 0/0.

En certaines localités, des gîtes à Anophélines se créent de toutes pièces, grâce à des phénomènes géologiques, comme à Aïn-Tedeles (voir plus haut). Ou bien c'est l'extension de l'agriculture qui contribue à augmenter ou à former les gîtes à larves :

2° Il faut compter avec l'apathie des personnes intéressées : dans certaines gares défendues par des grillages, les agents laissaient grand ouverts les cadres grillagés appliqués aux ouvertures de leurs habitations (Alma, Ouled-Rahmoun). Sur 67 familles dotées de grillages, 11 ne les soignaient pas du tout.

A la gare de Pont-de-Trajan, un chef de gare intérimaire nouveau venu, ayant négligé, malgré nos conseils verbaux et écrits répétés, de se soumettre à la prophylaxie quinique, fut pris d'accès caractéristiques.

Souvent, des agents de gares fiévreuses, désirant changer de gare, se faisaient passer pour malades. Le contrôle rétrospectif était souvent impossible ;

3° La prophylaxie du paludisme chez les indigènes se heurte à de très grandes difficultés.

Il est impossible de défendre les habitations indigènes contre les Anophélines adultes.

Il est très difficile, vu leur ignorance complète des éléments de l'hygiène, leur fatalisme et, d'une façon générale, leur barbarie, de leur persuader de se quininiser d'une manière régulière. Il est, en particulier, très difficile ou impossible de quininiser les enfants indigènes, qui refusent ou vomissent la quinine :

4° Lorsque la défense est incomplète ou mal faite, les mauvais résultats obtenus discréditent la méthode prophylactique et retardent les progrès de sa divulgation.

Des essais incomplets de défense mécanique, portant sur quelques fenêtres seulement des habitations, ont donné nécessairement de mauvais résultats (gare de Coléa, ferme Charvet à Fort-de-l'Eau).

PROCÉDÉS DE LA PROPHYLAXIE

1° *Éloignement du réservoir de virus (indigènes).*

Il est très difficile ou impossible d'appliquer ce procédé de prophylaxie aux régions agricoles, qui sont justement les régions les plus atteintes par le paludisme. Les indigènes constituent en effet la main-d'œuvre ordinaire, et il est nécessaire qu'ils soient à proximité des fermes.

Aux environs immédiats des gares de chemins de fer logent, avec leurs familles, des employés indigènes de ces gares (poseurs, gardiens de nuit, gardes-ligne, hommes d'équipe). Nous avons demandé plusieurs fois, sans résultat, aux services des chemins de fer de faire éloigner ces indigènes des gares (gardiens de nuit d'Ouled-Rahmoun).

En Tunisie, chaque maisonnette isolée des agents des chemins

de fer doit être gardée par un indigène, qui vient camper tout à côté, avec sa famille.

Quand cet éloignement des indigènes se produit (involontairement), on peut constater de très bons effets. C'est ce que nous avons observé (voir plus haut [études épidémiologiques]) dans les cas de la gare de Medjez-Sfa, du village de Clinchant et du village de Rivoli.

2° Quinine préventive.

La cure quinique préventive, telle que nous la préconisons, à petites doses (30 centigrammes) journalières, est très bien supportée. Elle a l'inconvénient de n'être pas acceptée et suivie rigoureusement par beaucoup de personnes. De plus, l'absorption de la quinine présente des difficultés matérielles, lorsqu'il s'agit de tout jeunes enfants.

Enfin, la surveillance de l'administration de ce médicament est impossible.

Le mode que nous avons préconisé par des imprimés distribués aux intéressés consiste à prendre tous les jours, pour un adulte sain, trente centigrammes de bichlorhydrate ou de

1. Nous avons distribué aux personnes protégées l'instruction suivante :

INSTRUCTION SUR LA MANIÈRE DE PRENDRE LA QUININE

Pour éviter les fièvres paludéennes, il faut :

1° Se protéger contre les piqûres des moustiques, qui inoculent le microbe des fièvres;

2° Prendre de la quinine qui tue ce microbe dans le sang.

Mais pour que la quinine agisse bien, il faut *la prendre régulièrement et sans attendre d'être malade*. De petites doses prises *tous les jours* sont actives contre les microbes des fièvres et ne rendent pas l'homme malade, tandis que de grosses doses prises *de temps en temps* ont moins d'effet sur les microbes et donnent chaque fois des bourdonnements d'oreille, des maux d'estomac.

C'est pourquoi nous conseillons de prendre *chaque jour* du commencement de juin à la fin d'octobre, *trente centigrammes* de quinine en poudre, pour un adulte (c'est-à-dire ce que contient environ la petite cuiller que nous distribuons). Pour les enfants au-dessous de dix ans, donner la moitié de la cuiller. Prendre la quinine au moment des repas, dans du vin, ou du pain azyme, ou du papier à cigarette ou du jus de citron.

Si l'on a des accès, prendre pendant les 8 jours qui suivent l'accès, chaque jour, 1 gramme 20 de quinine (c'est-à-dire 4 de nos petites cuillères). Pour les enfants au-dessous de dix ans, donner la moitié de cette dose (deux petites cuillères). Après ces 8 jours, revenir aux doses habituelles journalières de 30 centigrammes pour les adultes, moitié moins pour les enfants au-dessous de dix ans.

En résumé, l'important n'est pas de prendre beaucoup de quinine, mais de la prendre *régulièrement tous les jours*.

sulfate de quinine, du commencement de juin à fin octobre. (Pour les enfants, dose réduite de moitié.)

La quinine vendue par l'Etat (hôpital de Mustapha) à bon compte aux communes, et donnée aux indigents, a l'inconvénient de ne pouvoir être dosée facilement et d'être livrée dans des flacons ou boîtes de 10 grammes. Nous avons distribué des petites cuillers permettant de doser la quinine. Chaque cuiller mesure 0^{gr}.30 de quinine. Nous donnons ci-dessous le dessin (grandeur naturelle) de cette cuiller, dont l'emploi a été très pratique.



Fig. 11. — Cuiller mesurant trente centigrammes de bichlorhydrate de quinine pulvérisé. (Grandeur naturelle.)

3^o Mesures anti-larvaires.

- a) *Drainage* (canalisation, dessèchement, comblement, etc.);
- b) *Faucardement*¹ et *pétrolage*, de ce qui ne peut pas être drainé.

Un canal de drainage une fois creusé doit être faucardé et pétrolé régulièrement. *Un canal de drainage mal entretenu équivaut à un marais*; son avantage est d'avoir transformé un gîte à moustiques *inaccessible* en un gîte *accessible*.

4^o Défense mécanique.

La défense *personnelle* (voilettes et gants) que nous avons essayée en 1902, a été abandonnée en 1903 et en 1904, comme vexatoire et par suite inopportune.

La défense *mécanique des habitations* a été continuée, en 1904, suivant la technique déjà décrite, à propos de nos campagnes antérieures.

1. *Faucarder* est un terme technique des Ponts et Chaussées, qui signifie : couper les herbes qui croissent dans les canaux, avec des instruments appelés *faucards*.

MODES D'ÉVALUATION DES RÉSULTATS DE LA PROPHYLAXIE

1^o *D'après la diminution du paludisme.*

Les statistiques médicales officielles, d'après l'avis même des médecins que nous avons consultés, n'ont aucune valeur à ce sujet, parce que :

a. — Le médecin n'est que très rarement appelé pour un cas de paludisme. D'ailleurs les circonscriptions médicales sont trop étendues pour que le médecin puisse constater tous les cas d'une maladie si commune ;

b. — Le diagnostic microscopique n'est fait qu'exceptionnellement.

Nous sommes réduits à l'examen du sang et de la rate des sujets et à leur interrogatoire, à chacune de nos inspections, pour relever les cas de paludisme. Parfois des difficultés surgissent : les habitants ne veulent pas discréditer leur ferme, leur commune, etc. (commune de Thiers.) et nient leurs fièvres, ou bien ont intérêt à exagérer l'insalubrité du pays (fonctionnaires, agents des chemins de fer) pour être changés de poste. Bien entendu, ces cas sont l'exception, mais ils suffisent pour fausser les statistiques.

Enfin, pour évaluer les résultats à longue échéance, les seuls sur lesquels on puisse compter quand il s'agit du paludisme, nous comparons, et surtout comparerons les années prochaines, les index endémiques relevés avant, pendant et après les campagnes.

2^o *D'après la diminution du nombre des Anophélines.*

a. — *Adultes.* Leur nombre est apprécié par le même observateur, en un même lieu, en des moments différents. Des comparaisons sont faites avec des territoires témoins du voisinage, observés aux mêmes époques par le même observateur.

C'est ainsi que nous avons pu faire les constatations suivantes : Il y a eu, aux mois d'août et septembre, une diminution manifeste du nombre des Anophélines à Montebello, à la suite de la défense des habitations par des cadres grillagés et à la suite des pétrolages pratiqués sur les gîtes à Anophélines les plus proches. Au contraire, dans une localité voisine, située à 4 kilomètres et demi, où aucune mesure contre les Anophélines

n'a été prise, et où pourtant les gîtes à larves sont moins étendus qu'à Montebello, nous avons pu constater, à la même époque (août-septembre 1904), la présence d'un grand nombre d'Anophélines dans les baraquements des ouvriers employés à l'entretien du canal de dessèchement du lac Halloula.

b. — Larves. On peut arriver aisément à apprécier une diminution dans le nombre des larves de Moustiques, en se servant toujours de la même technique et des mêmes instruments pour la pêche de ces larves, et en comparant les gîtes traités à des gîtes témoins non traités, examinés dans les mêmes conditions de lieu, d'époque et de température.

CAMPAGNE EN 1904

Les mesures de prophylaxie ont porté, cette année, sur les habitants de :

- 7 gares de l'Est-Algérien déjà défendues en 1903;
- 8 autres gares ou maisonnettes de la voie de l'Est-Algérien;
- 3 gares de l'Ouest-Algérien;
- 3 gares du Bône-Guelma;
- 2 gares et 3 maisonnettes de la voie du P.-L.-M.;
- Le village de Montebello.

GARES	GITES A ANOPHÉLINES		RÉSERVOIR DE VIRUS			
	Genre des gites.	Distance minima.	Indigènes.		Personnes défendues. Européens.	
			Nombre.	Distance.	Anciens infectés.	Indemnes.
Alma.	Canal d'irrigation à l'ouest; bords herbeux de l'oued à l'est, et flaques d'eau laissées dans son lit.	150 m.	1 famille.	à quelques mètres de la gare.	6	19
Mirabeau.	Fossé au nord-est de la gare. Fossés le long de la route de Boghni au sud; marécages situés le long de la route de Boghni au sud à 900 m.	200 m.	plusieurs familles.	150 m. au nord.	—	12
Dra-el-Mizan	Mares du lit de l'oued Djemaa.	150 m.	2 familles de poseurs et familles de nomades.	à quelques mètres.	5	16
Thiers.	Puits abandonné et source indigène à l'est.	300 m.	1 famille de nomades.	à quelques mètres.	1	7
Ighzer-Amokran.	Marécages de la Soummam.	900 à 1000 m.	1 famille de poseurs; 1 famille d'homme d'équipe.	à quelques mètres.	5	5
Takriets-Seddouk.	Petites mares laissées dans le lit de l'Ighzer-Tazdei à l'ouest; mares d'un torrent à l'est (au printemps).	100 m.	1 famille de poseurs.	à quelques mètres.	3	5
Ouled-Rahmoun.	Canaux de « détournement » parallèles aux grands canaux d'irrigation; flaques d'eau laissées dans les prairies par les irrigations.	40 m.	familles de gardiens de nuit.	à quelques mètres.	21	24
Maissonnette de l'embranchement Altairac.	Marais de briqueteries.	50 m.	1 garde.	à quelques mètres.	0	6
Maissonnette n° 2 (ligne d'Aïn-Beïda) (Sila).	Oued à bords herbeux.	100 m.	1 famille.	150 m.	1	2
Maissonnette n° 3 (Sigus).	Ravin humide près d'un abreuvoir.	150 m.	plusieurs familles.	200 m.	6	—

Chemins de fer de l'Est-Algérien.

	GARES	GITES A ANOPHELINES		RÉSERVOIR DE VIRUS			
		Genre des gites.	Distance minima.	Indigènes.		Personnes défendues. Européens.	
				Nombre.	Distance.	Anciens infectés.	Indommés.
Chem. de fer de l'Est-Algérien.	Maisonnette de garde-ligne (Kroubs)	Bas-fond de prairie.	10 m.	—	—	4	—
	Oued-Smar.	Canaux et lit de l'oued Smar.	50 m.	plusieurs familles.	100 m.	4	—
	Maisonnette n° 16 Mirabeau.	Fossés de la route. Source indigène.	20 m.	1 douar.	130 m.	6	—
	Ain-M'lila.	Marécages très étendus au sud-est.	150 m.	1 famille de poseurs et population du village.	à quelques mètres.	—	7
	Ain-Touta.	Canal herbeux et seguias au sud et au nord-est.	100 m.	1 famille de poseurs.	à quelques mètres	10	1
Ouest Algérien.	Sidi-Madani.	Bords herbeux de l'oued Madani. Mares du lit de cet oued et de l'oued Chiffa.	100 m.	plusieurs familles.	250 m.	2	13
	Camp-des-Chênes.	Mares du lit de l'oued Chiffa. Fossés latéraux le long de la voie à l'ouest. Bassin abandonné.	100 m.	plusieurs familles.	250 m.	11	6
	Mouzaïa-les-Mines.	Réservoir d'eau à l'est. Fossés latéraux le long de la voie en face de la gare. Bords de l'oued Mouzaïa.	8 à 10 m.	—	—	2	11
Cie du P.-L.-M.	Birtouta-Chebli.	Marais « Coudein » au sud. Oued Terro à bords herbeux au nord.	170 m.	—	—	7	3
	Habra-Bou-Henni.	Petit canal de « détournement » parallèle à un grand canal d'irrigation au nord.	250 m.	1 famille.	120 m.	5	5
Cie duône-Suima	Taya.	Bords de l'oued voisin.	150 m.	plusieurs familles.	120 m. environ.	1	4
	Pont-de-Trajan.	Oued Béja formant des trous d'eau considérables.	100 m.	—	—	2	7
	Oued-Zergua.	Oued Zergua, à bords herbeux.	à quelques mètres.	plusieurs familles de poseurs.	1000 m.	3	9
Com. Marengo.	Village de Montebello.	Canal à bords herbeux à l'ouest. Flaques d'eau et bords du lac Halloulla (jusqu'en août) au sud.	170 m.	plusieurs familles.	dans le village même.	75	12

Tableau des résultats de la prophylaxie.

I. — PERSONNES DÉFENDUES COMPLÈTEMENT							
Localités.	Procédés de prophylaxie.				Cas de première invasion chez les indemnes et sensibles.		Cas de rechutes chez les anciens infectés.
	Drainage.	Pétrolages.	Grillages.	Quinisation.	Ayant séjourné plus de 3 mois.	Ayant séjourné de 8 jours à 3 mois.	Ayant séjourné plus de 3 mois.
Alma.	Nuls.	Bien faits.	Bien faits.	La quinine est distribuée gratuitement par les C ^{es} de chemins de fer aux agents; nous leur distribuons une instruction imprimée sur la manière de prendre la quinine.	5 sur 11		3 sur 4 d ^t 1 douteux
Mirabeau.					0 s. 3		
Dra-el-Mizan.					2 s. 6	0 s. 2	1 s. 2 3 s. 4
Thiers.					0 s. 7		0 s. 1
Amokran.					2 s. 5		5 s. 5
Takriets.					0 s. 4	0 s. 1	3 s. 3
Ouled-Rahmoun.					4 s. 12 (dont 1 douteux).		4 s. 6
Oued-Smar.							2 s. 3 0 s. 1
Maison ^{ne} Kroubs.							4 s. 4
Aïn-M'lila.					0 s. 7		
Aïn-Touta.					1 s. 1		9 s. 10 2 s. 2
Madani.	Bien fait (mare canalisée)				0 s. 4		
Camp-des-Chênes.	Nuls.				0 s. 4		0 s. 5
Mouzaïa-l.-Mines.					0 s. 3		
Taya.						3 s. 4	1 s. 1
Oued-Zergua.	Bien fait (oued canalisé).				0 s. 6		3 s. 3
Birtouta.	Nuls.				3 s. 4	2 s. 5	6 s. 7 0 s. 4
Montebello.		Incomplets		Nous distribuons de la quinine gratuitement par le gouverneur général. Distribution de cuillers et d'instructions.	1 s. 6	1 s. 8	28 s. 28 7 s. 9
Totaux.....					18 s. 83	6 s. 20	65 s. 78 16 s. 24

Tableau des résultats de la prophylaxie (suite).

II. — PERSONNES DEMI-DÉFENDUES								
(Profitant seulement des mesures antilarvaires et de la quininisation).								
Localités.	Procédés de prophylaxie.				Cas de première invasion chez les indemnes et sensibles.		Cas de rechutes chez les anciens infectés.	
	Drainage.	Pâturages.	Grillages.	Quininisation.	Ayant séjourné plus de 3 mois.	Ayant séjourné de 8 jours à 3 mois.	Ayant séjourné plus de 3 mois.	Ayant séjourné de 8 jours à 3 mois.
Alma.	Nuls.	Bien faits.	Nuls ou incomplets	Quinine fournie par les Ctes de chem. de fer. Nous distribuons des instructions imprimées.	5 s. 8		2 s. 2	
Mirabeau.					5 s. 9	0 s. 2		
Maisonnette 16 (Mirabeau).			Placés tardivement.				6 s. 6	
Dra-el-Mizan.			Nuls.		1 s. 1			
Ouled-Rahmoun.					3 s. 12	0 s. 4	10 s. 12	3 s. 3
Mouzaia-l.-Mines.					3 s. 8		1 s. 2	
Camp-des-Chênes				Quinine fournie par le g ^e gal. Distribution de cuillers et d'instructions	0 s. 2		0 s. 6	
Sidi-Madani.	Bien fait (mare canalisée)				2 s. 9		1 s. 2	
Montebello.	Nuls.	Inefficaces.			0 s. 2		30 s. 30	2 s. 2
Totaux					49 s. 51	0 s. 6	50 s. 60	5 s. 5
III. — PERSONNES DEMI-DÉFENDUES								
(Profitant seulement de la défense mécanique et de la quininisation.)								
Mais ^{te} (embranchement Altairac.)	Nuls.	Nuls.	Bien faits.	Quinine fournie par les Ctes de chemins de fer. Nous distribuons des instructions.	0 s. 6			
M ^{tte} n ^o 2 Sila.					0 s. 2		1 s. 1	
M ^{tte} n ^o 3 Sigus.							6 s. 6	
Habra.							dt 2 douteux	
Ain-Tedeles.					2 s. 5		3 s. 5	
M ^{tte} 20 Birtouta.							1 s. 1	
M ^{tte} 22 Birtouta.					2 s. 2		1 s. 1	
M ^{tte} 23 Birtouta.							2 s. 2	
Mahé (Montebello)			Fait usage de moustiquaires individuelles.	Quinine fournie par les Ctes de chemins de fer. Nous distribuons des instructions.			4 s. 4	
Pont-de-Trajan.			Bien faits.		0 s. 4			
Totaux					5 s. 5		2 s. 2	
Totaux					9 s. 21		20 s. 22	

Pourcentage des cas de fièvre en 1904.

	PERSONNES complètement défendues (profitant des mesures antilarvaires, de la défense mécanique et de la quininisation).		PERSONNES demi-défendues (profitant des mesures antilarvaires et de la quininisation).		PERSONNES demi-défendues (défense mécanique seule et quininisation).	
		Nombre de sujets.		Nombre de sujets.		Nombre de sujets
Cas de 1 ^{re} invasion.	23,3 %	403	33,3 %	57	42,8 %	21
Cas de rechutes.	79,4 %	102	84 %	65	90,9 %	22

On voit que la défense complète (mesures antilarvaires et grillages) a donné, en 1904, de meilleurs résultats que la défense qui ne comporte que l'une de ces mesures.

Un exemple frappant en est présenté par 2 gares voisines du Bône-Guelma, en Tunisie : Pont-de-Trajan et Oued-Zergua. où la prophylaxie du paludisme avait été instituée en 1903 par M. le Dr Nicolle de Tunis, et que nous avons continuée en 1904. A Pont-de-Trajan, les mesures antilarvaires n'ont pas pu être appliquées : les 7 sujets, dont 5 indemnes, ont tous eu un paludisme grave. A Oued-Zergua, on avait pu canaliser l'oued voisin, gîte à Anophélines, de façon à ce qu'il fût courant tout l'été et ne formât pas de trous d'eau; les 6 sujets indemnes n'eurent pas de fièvres, 3 anciens infectés eurent des rechutes légères.

Le tableau suivant permet de comparer le nombre de cas de paludisme chez les personnes protégées en 1904, avec ceux des personnes protégées en 1903, et ceux des personnes non protégées, dans les mêmes localités, en 1902.

	1902	1903	1904
	Année sèche, non partiellement fiévreuse.	Année sèche, non partiellement fiévreuse.	Année pluvieuse, exceptionnellement fiévreuse.
	Aucune défense.	Défense.	Défense.
Cas de 1 ^{re} invasion	35,2 % (sur 34 sujets)	6,45 % (sur 62 sujets)	23,3 % (sur 103 sujets).
Cas de rechutes chez les anciens infectés.	93,4 % (sur 46 sujets)	47,8 % (sur 65 sujets)	79,4 % (sur 102 sujets)

La différence entre le pourcentage de 1904 et celui de 1903 s'explique par la violence particulière de l'épidémie paludéenne en 1904.

Il faut remarquer que le pourcentage (des personnes défendues et infectées néanmoins) en 1904, année très fiévreuse, est plus bas que celui des personnes non protégées qui se sont infectées en 1902, année peu fiévreuse.

MONTEBELLO

Nous avons choisi le village de Montebello pour tenter une expérience de prophylaxie du paludisme, parce que l'endémie y est très grave. En effet, au commencement de l'été 1904, sur 87 habitants, 75 étaient déjà infectés, et 12 seulement indemnes. Il fallait donc non seulement empêcher les sujets de se réinfecter, mais aussi guérir leur ancienne infection. Nous avons, dans ce but, distribué largement du bichlorhydrate de quinine aux frais du Gouvernement général, avec de petites cuillers mesurant 30 centigrammes de quinine, et des instructions imprimées sur la manière de prendre la quinine. A part une famille européenne, tous les habitants de Montebello ont accepté notre quinine et semblent l'avoir assez bien prise.

Nous eûmes quelque peine à faire comprendre le but et l'intérêt des grillages appliqués aux maisons, aux frais du Gouvernement général, et 6 familles sur 17 refusèrent ces grillages.

Il nous a fallu faire l'éducation des habitants (presque tous des naturalisés), au point de vue de la prophylaxie du paludisme, par des conférences, des conversations, des explications répétées ; et nous pouvons dire que la grande majorité d'entre eux, étonnés et presque hostiles au début, ont fini par comprendre et seconder nos efforts. Un bel exemple de ce que produit une hygiène intelligente est présenté par le receveur des postes intérimaire qui remplaça le receveur des postes titulaire, du 1^{er} septembre au 15 octobre, époque essentiellement fiévreuse. Ce jeune homme, arrivant avec une excellente santé d'un pays salubre¹, nous promit de se protéger par les cadres grillagés qui

1. Ce jeune homme avait eu, plusieurs années auparavant, des atteintes de paludisme dont il s'était parfaitement guéri depuis plusieurs années. Il était donc « sensible » au paludisme.

avaient été appliqués aux ouvertures du bureau de poste, et de prendre régulièrement la quinine que nous lui fournissions. Il a pu accomplir tout son intérim sans le moindre malaise, fait inouï pour Montebello.

Le réservoir du virus est difficilement modifiable à Montebello. Nous pouvons espérer guérir à la longue, par une cure quinique de plusieurs années, les Européens anciens infectés, mais nous ne pouvons presque rien contre l'infection des indigènes qui vivent au milieu des Européens. Ils acceptent très

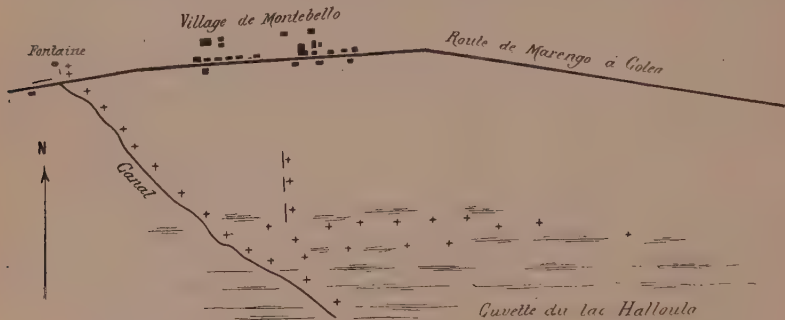


Fig. 12. — Croquis des environs du village de Montebello.

Les croix indiquent les gîtes à Anophélines qui ont été pétrolés en 1904. Au delà, vers le sud, s'étendent des marais, gîtes à Anophélines inaccessibles. (Échelle 1/20,000.)

volontiers la quinine, la réclament même parfois, mais seuls les adultes en font usage, les enfants la refusent ou la vomissent. L'injection hypodermique, seul mode d'administration infaillible chez les enfants, est impossible dans la pratique, et l'on pourrait craindre de favoriser, par elle, l'éclosion de cas de tétanos chez des enfants constamment souillés de terre végétale.

Enfin, les gîtes à Anophélines, dans l'état actuel, ne sont accessibles que dans un faible rayon. Nos pétrolages diminuent certainement le nombre d'Anophélines qui sortent des gîtes tout proches du village, mais n'ont, bien entendu, aucune action sur les innombrables gîtes, inaccessibles, de la cuvette du lac Halloula.

Le croquis de la Fig. 12, montre l'emplacement des gîtes à Anophelines les plus voisins du village de Montebello. Ces gîtes étaient très étendus au printemps, et hors de portée. Ils occupaient toute la surface de la cuvette du lac Halloula:

Le croquis suivant montre la disposition des habitations des colons du village de Montebello.

Les carrés pointillés représentent les habitations munies de grillages.

Les carrés noirs, les habitations des indigènes.

Les carrés blancs, les maisons dont les habitants ont refusé les grillages.

Les carrés marqués d'un O, les maisons non habitées.

De plus, une ferme, à 3 kilomètres à l'est, a été grillagée sur la demande des habitants.



Fig. 13. — Plan-croquis des habitations du village de Montebello. (Échelle 1/8000.)

La conclusion pratique qui se dégage de la campagne de 1904 à Montebello est qu'il ne faut guère compter, pour l'assainissement de ce village, en l'état actuel, que sur la protection mécanique et la quinisation des habitants. De plus, les résultats de pareilles campagnes ne pourront se faire sentir que dans plusieurs années, par l'effet accumulé de semblables mesures répétées tous les ans.

Les pétrolages, tels que nous les avons pratiqués, ne seront que d'un intérêt médiocre tant qu'ils ne porteront que sur les gîtes tout proches du village. Les mesures antilarvaires, pour

être complètes à Montebello, devraient comprendre le drainage de la cuvette du lac Halloula. Ainsi, de grandes surfaces d'eau inaccessibles seraient transformées en canaux accessibles. Et ces canaux devraient être soumis à des faucardements et à des pétrolages régulièrement répétés.

RÉSULTATS DE L'EXEMPLE DONNÉ

L'exemple que nous avons donné depuis 3 ans a commencé à porter ses fruits : plusieurs propriétaires, possédant des fermes près de gares fiévreuses défendues mécaniquement, ont fait placer des grillages aux ouvertures de leurs fermes (Oued-Smar, Kroubs, Montebello, Fort-de-l'Eau, Ouled-Rahmoun).

D'autre part, un certain nombre d'instituteurs d'Algérie ont répondu à notre appel et à l'offre que nous leur faisions de spécimens d'Anophélines et de Culicines, et ils répandent autour d'eux les notions nouvelles sur l'étiologie et la prophylaxie du paludisme.

Les Tumeurs de la souris

PAR M. HAALAND
DE CHRISTIANIA (NORVÈGE).

(Travail du laboratoire de M. Borrel.)
(Avec les planches V, VI, VII, VIII et IX.)

Le chapitre des tumeurs est encore un des plus obscurs de la pathologie. Malgré le travail immense qui a été fait, nous ne savons encore à peu près rien sur leur étiologie ou leur pathogénie.

L'origine parasitaire est admise par le plus grand nombre des chercheurs, mais l'accord ne va pas plus loin.

Certains considèrent la cellule cancéreuse, elle-même, comme le parasite; beaucoup d'autres supposent un virus qui excite les cellules de l'organisme: microcoques, levures, coccidies, sporozoaires indéterminés ont leurs partisans convaincus, mais cette conviction est toute subjective. Le plus grand nombre pensent, et non sans raison, que la question du vrai parasite ou des vrais parasites des tumeurs cancéreuses reste toujours ouverte.

On peut espérer que l'étude expérimentale, inaugurée par MM. Morau, Jensen et Borrel, portera un peu de lumière dans cette question, si embrouillée, de l'étiologie du cancer.

Cette étude étiologique n'a été possible qu'à partir du moment où on a découvert des tumeurs de la souris facilement inoculables. MM. Morau, Jensen et Borrel ont démontré l'inoculabilité du cancer *par greffes cellulaires*: M. Jensen a étudié la nature de ces tumeurs obtenues par inoculation et a commencé la sérothérapie; M. Borrel a rendu probable l'infectiosité dans les conditions naturelles, et, par suite, l'existence d'un virus.

Nous entrons dans une nouvelle période. Le cancer est devenu une maladie qu'on peut étudier expérimentalement dans les laboratoires, non pas seulement, comme autrefois, au lit des malades ou dans les salles d'autopsie.

Dans cette étude expérimentale, — encore au début. — la souris blanche est l'animal de choix pour diverses raisons :

1^o D'abord on trouve assez souvent chez la souris des tumeurs spontanées qui semblent se transmettre, dans les conditions naturelles, d'un animal à un autre, parfois même avec une allure épidémique. L'étude épidémiologique du cancer de la souris a déjà fourni des résultats importants ;

2^o Quelques-unes de ces tumeurs sont facilement inoculables et, par suite, faciles à obtenir ; grâce à l'obligeance de M. Jensen à Copenhague, plusieurs laboratoires en Europe possèdent un matériel d'étude excellent ;

3^o Pour l'étude expérimentale du cancer, surtout pour l'étude de la transmission dans les conditions naturelles, il faut des vieux animaux, et il en faut un grand nombre, vu que la proportion d'animaux qui contractent la maladie est toujours faible. Il est relativement simple, à cause de la facilité de l'élevage et de l'entretien, de réunir par centaines des souris âgées de 2 à 3 ans, prêtes à être employées. Aucun autre animal ne se prête mieux à l'expérimentation ;

4^o En outre, l'évolution des cancers est en général proportionnelle à la durée de la vie de l'animal. — chez la souris elle dure de quelques semaines à quelques mois tout au plus, — la maladie est plus commode à suivre que chez les animaux plus grands ;

5^o Enfin, il est possible de débiter en coupes les organes entiers des souris et de faire ainsi l'étude approfondie de toutes les lésions, bien qu'il soit plus difficile d'apercevoir à l'œil nu les tumeurs dans les organes internes à cause de leur petitesse.

L'étude expérimentale du cancer de la souris a jusqu'à présent porté surtout sur l'inoculabilité du cancer et sur la nature des tumeurs obtenues par inoculation.

Il faut se demander si les tumeurs obtenues par inoculation sont tout à fait identiques aux tumeurs spontanées. Au point de vue anatomo-pathologique, l'identité est évidente ; mais au point de vue de la pathogénie, elles semblent se comporter tout différemment.

D'après les recherches de M. Jensen et des autres auteurs qui se sont occupés de la question, il faut regarder une tumeur

inoculée comme une greffe de cellules, où les cellules cancéreuses restent vivantes et continuent à se développer, après avoir été transmises à un autre organisme ; il s'agit, à vrai dire, d'une métastase cancéreuse d'un animal à l'autre.

Les cellules cancéreuses semblent ici se comporter comme des parasites, ce qui paraît fournir un appui à l'hypothèse de la cellule cancéreuse, envisagée comme le vrai parasite dans le cancer.

Mais quand on étudie l'origine des tumeurs spontanées, on voit qu'ici on a affaire à un processus tout différent : ce sont les cellules de l'organisme même qui donnent lieu par leur prolifération au développement d'un cancer.

Ici la théorie d'une cellule étrangère devenue parasitaire ne peut être soutenue ; il s'agit en effet de cellules de l'organisme même, impressionnées sans doute par un agent morbide, qui a la faculté de les exciter à cette prolifération excessive.

L'existence d'un virus cancéreux n'est pas encore prouvée d'une façon incontestable, mais elle est rendue probable par tout un ensemble de faits.

Il faut signaler surtout les observations de M. Borrel qui a vu, à maintes reprises, le cancer de la souris apparaître sous forme de petites épidémies.

Dans une cage où il a introduit une souris cancéreuse avec des souris neuves provenant d'élevages indemnes jusqu'alors, 4 cas de cancer spontané ont apparu dans l'espace d'une année.

Ces observations plaident en faveur d'une contagion et de l'existence d'un virus.

M. Borrel a encore d'une autre façon corroboré l'hypothèse de l'existence d'un virus comme cause de ces maladies. Il nous a fait voir que la prolifération épithéliale dans le cancer n'est pas sans analogies avec ce qui se passe dans quelques maladies infectieuses, et qu'une prolifération épithéliale, comparable sur certains points à celle du cancer, peut se faire sous l'influence de virus certains, par exemple de la clavelée, ou du *molluscum contagiosum* des oiseaux.

Malgré toutes les différences qu'il y a entre le processus aigu de la clavelée et les cancers, la démonstration qu'il existe des

virus qui peuvent agir de préférence sur les cellules épithéliales et les exciter à la prolifération peut faire supposer que, dans le cancer, on a affaire à un processus analogue.

Parmi les cancers de la souris, on ne connaît encore que ceux étudiés par MM. Morau¹, Jensen² et Borrel³.

En dehors des travaux de ces auteurs il n'existe, sur ce sujet, — du moins à notre connaissance — qu'un petit travail de M. Livingood⁴ concernant 5 cas de tumeurs de la souris, observés à Baltimore. Quatre de ces cas semblent appartenir au même type anatomo-pathologique que les tumeurs décrites par MM. Morau et Borrel; le 5^e semble mériter une place à part. La tumeur de M. Jensen diffère un peu des autres comme structure; il y aurait donc 3 différents types de tumeurs de la souris, décrits jusqu'à présent; tous les 3 sont des tumeurs de la peau ou des organes situés immédiatement sous la peau, par exemple la mamelle.

Mais il existe d'autres formes de cancer chez la souris.

Leur étude est à peine commencée, et il est fort possible qu'on découvre chez la souris autant de types de tumeurs malignes qu'il existe de formes de cancer chez l'homme.

M. Borrel a, pendant plusieurs années, examiné systématiquement toutes les tumeurs qu'il a pu se procurer ou qui sont survenues dans son élevage de souris. Outre l'adénocarcinome qu'il a déjà décrit, il a trouvé 3 autres types de tumeurs, très bien caractérisés au point de vue clinique et au point de vue histologique.

C'est l'étude de ces formes qu'il nous a proposé de faire et je suis heureux de le remercier ici pour le matériel intéressant qu'il a mis à ma disposition, préparations microscopiques et souris cancéreuses.

ADÉNOCARCINOME

Tumeur du type de Paris. — C'est la forme la plus fréquente des tumeurs constatées chez la souris. Il s'agit d'un adénocar-

1. M. MORAU, *Archives de méd. exp.*, 1894, p. 677.

2. M. JENSEN, *Hospitalstidende*, 1902, n° 19; 1903, nos 21 et 22.

— *Centralblatt f. Bacteriologie*, 1903, Bd. 34, H. I et II.

3. M. BORREL, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1903, n° 2.

4. M. LIVINGOOD, *The Johns Hopkins Hospital Bulletin*, 1896, nos 66, 67.

cinome d'origine glandulaire (le même certainement que celui étudié jadis par M. Morau).

Les cas de tumeurs se produisent parmi les souris, relativement vieilles, gardées pour la reproduction. A Paris, la demande de souris est généralement si grande que presque toutes les souris sont vendues jeunes, et le nombre des souris que les éleveurs gardent pour la reproduction est très limité : les souris sont rarement gardées plus de 6 à 8 mois.

Le nombre des souris âgées est donc peu considérable : c'est sur elles qu'apparaissent les tumeurs. Il est difficile de garder longtemps des vieilles souris dans les laboratoires ; la souris est sujette à de nombreuses infections qui dévastent les cages et dont beaucoup sont encore inconnues ; par exemple, sarco-sporidiose, diarrhée infectieuse, etc.

En tout, 30 souris atteintes de tumeurs spontanées ont été apportées du dehors ou se sont rencontrées parmi les souris gardées au laboratoire. Les cas extérieurs sont fournis par *quelques* éleveurs. Chez eux, le cancer a pris parfois une allure épidémique, tandis que chez d'autres éleveurs, pendant des années, aucun cas n'a été observé. Ces petites épidémies ont déjà été signalées dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, février 1902, et au Congrès de dermatologie à Berlin, septembre 1904. Nous résumons ici les cas observés jusqu'à présent :

1^o Au laboratoire de M. Giard, professeur à la Sorbonne, se sont produits, dans un espace de 2-3 mois, 4 cas de tumeurs ; plus tard encore 3 cas, en tout 7 cas, dont les 3 derniers ont été remis à M. Borrel :

2^o Au laboratoire de M. Lignières, à Buenos-Ayres, 1 souris à tumeur a été mise dans une cage d'élevage avec d'autres ; dans l'espace de 6 mois, 8 cas se sont déclarés dont M. Borrel a pu étudier les 2 derniers ;

3^o Une dame, demeurant rue Saint-Martin, avait acheté 2 souris dans le but de constituer un élevage de rapport. Pendant 2 ans environ, 200 souris sont nées chez elle et la plupart ont été vendues jeunes. Parmi les souris gardées pour la reproduction, elle a observé plus de 20 cas de tumeurs ; les 3 derniers de ces cas et toutes les souris restantes ont été apportées avec la cage au laboratoire. Dans la cage, il a été mis des souris neuves, tandis que les descendantes des souris cancéreuses ont

été logées dans une nouvelle cage. Ni parmi les premières ni chez les autres n'apparurent de nouveaux cas.

Dans une cage neuve, où furent placées les souris cancéreuses, avec des souris neuves provenant d'élevages indemnes, 4 de ces petits rongeurs devinrent cancéreux, dans l'espace d'une année. Pour augmenter les chances de contagion, on mettait dans la même cage chaque souris cancéreuse apportée au laboratoire ;

4° M. L. a eu dans son élevage 4 cas, dont 3 furent examinés à l'Institut Pasteur ;

5° M. R., rue G.-L., qui a fait l'élevage de souris pendant 6-7 ans, a vu plus de 15 cas de tumeurs. Il a vendu 10 à 12 souris cancéreuses au laboratoire pendant les 3 dernières années. Ces rongeurs atteints de tumeurs ont été apportés par différents marchands de souris ; ce n'est que tout récemment qu'on s'est assuré que tous ces cas isolés venaient de la même source :

6° Chez M. R., 6 à 7 cas sont survenus ; 2 ont été étudiés à l'Institut Pasteur ;

7° Les souris entretenues à l'Institut Pasteur ont fourni 4 cas de tumeurs du même type, comme nous l'avons déjà mentionné.

Toutes ces tumeurs ont été trouvées chez des *gemelles* : jusqu'à présent on n'a jamais vu un cas spontané de ce type chez un mâle. Elles sont situées sous la peau du ventre, ou un peu sur les côtés, à l'aîne, à l'aisselle, à la vulve.

Le début de ces tumeurs n'a pas encore été bien observé ; leur présence chez les femelles, et leur localisation, surtout à l'abdomen ou à la poitrine, rend probable l'hypothèse qu'elles prennent naissance le plus souvent dans la mamelle. De plus, on trouve parfois à l'examen microscopique, surtout autour des petites tumeurs, des restes de tissu glandulaire qui paraît bien être d'origine mammaire. Peut-être les glandes de la peau peuvent-elles aussi donner naissance à des tumeurs d'un type semblable ; le fait qu'on peut trouver de pareilles tumeurs à la vulve rend cette explication plausible.

La tumeur grossit assez rapidement, elle peut atteindre les dimensions d'une noix et arrive parfois à peser autant que la souris elle-même ; l'animal maigrit et meurt cachectique. Très

souvent, la tumeur s'ulcère ; sous la peau amincie se voient des taches bleuâtres correspondant à des foyers hémorragiques dus soit à des morsures, soit à une nécrose ; ceux-ci s'ouvrent et la souris succombe par infection de la tumeur, épuisement ou hémorragies.

A l'autopsie, on trouve la tumeur en général bien limitée sous la peau, à laquelle elle adhère quelquefois ; elle s'énuclee facilement et n'infiltré ordinairement pas les couches musculaires. Elle offre une coupe uniformément gris rougeâtre, souvent avec des foyers hémorragiques ; le centre des grandes tumeurs est nécrosé ; la nécrose semble être due à une gêne de la circulation dans l'intérieur de la tumeur.

La structure de la tumeur. — Elle est décrite avec beaucoup de précision et en peu de mots par M. Borrel :

« La tumeur est presque exclusivement constituée par des éléments épithéliaux, dans des mailles conjonctives très lâches.

« Le type de la tumeur est toujours le même : elle a une structure tubulée très-nette, elle est constituée par des tubes ou des cylindres épithéliaux, formés tantôt d'une couche cellulaire, gardant le type acinus, ou bien de plusieurs assises cellulaires, formant des cylindres pleins et de véritables bourgeons épithéliaux. »

D'après la structure, nous avons affaire à un adénocarcinome, dont l'aspect varie suivant la répartition des 3 éléments composants : les tubes creux, les cylindres pleins et les bourgeons épithéliaux.

C'est toujours la structure tubulaire qui caractérise le mieux cette forme, dont on peut esquisser plusieurs types :

Dans quelques cas on a l'aspect d'un adénome pur : de minces tubes avec une petite lumière (ou même sans lumière) sont répartis dans un tissu conjonctif qui enveloppe séparément chaque tube (pl. V, phot. 2).

Plusieurs tubes pressés les uns contre les autres, sans tissu conjonctif interstitiel appréciable, forment un lobe entouré d'une cloison conjonctive. (pl. V, phot. 4).

La lumière des tubes se trouve souvent distendue et donne l'impression d'un adénome kystique.

Entre les tubes on voit des amas solides de cellules formant

de grands bourgeons cancéreux ayant fréquemment l'aspect de cylindres pleins. Des cellules isolées du même type se trouvent entre les tubes; parfois le développement cellulaire a été plus tumultueux; on observe une masse uniforme de cellules, dans laquelle de temps en temps se montre un tube distinct.

Cette structure se voit surtout à la périphérie de la tumeur, tandis qu'au centre, les cellules ont eu le temps de se ranger et de former des tubes épithéliaux caractérisés. Cet aspect a donné à certains auteurs allemands l'impression qu'il s'agissait d'une tumeur d'origine mésodermique. Nous croyons avoir affaire dans tous les cas à un même groupe de tumeurs, épithéliales, partant ordinairement de la mamelle, mais peut-être aussi dans quelques cas des glandes de la peau.

Les tumeurs, provenant des différentes petites épidémies de Paris, malgré quelques variations dans l'aspect des coupes, présentent une structure fondamentale toujours la même.

Métastases.

Les tumeurs de ce type produisent facilement des métastases, surtout dans les poumons.

La métastase ganglionnaire est difficile à constater, vu le développement excessif de la tumeur principale, le plus souvent située à l'aîne ou à l'aisselle. On trouve parfois à côté de la tumeur principale de petites tumeurs qui pourraient correspondre aux ganglions, devenus cancéreux: leur structure est identique à celle des grandes tumeurs. A l'œil nu on ne peut pas diagnostiquer une métastase ganglionnaire. Assez souvent on trouve à l'autopsie les ganglions grossis qui ne montrent à l'examen microscopique qu'une simple hypertrophie sans métastases.

Si la métastase ganglionnaire doit être considérée comme rare, la métastase pulmonaire se trouve à peu près constamment dans les cas avancés. En général, la métastase de cette forme de cancer de la souris semble de préférence suivre les voies sanguines, moins régulièrement les voies lymphatiques.

Les métastases pulmonaires présentent plusieurs formes:

1^o La forme la plus typique a été décrite et dessinée par M. Borrel: « On voit des embolies de cellules cancéreuses dans

les vaisseaux, à l'intérieur desquels elles continuent à se développer dans toutes les directions sans perforer les vaisseaux. » (Pl. V. (phot. 4.) Ordinairement on trouve un grand nombre de vaisseaux ainsi bourrés de tissu cancéreux : *le cancer des vaisseaux du poumon*. C'est la forme primitive, pure de la métastase vraie, une embolie de cellules cancéreuses, arrêtée dans un vaisseau à forte paroi. Le cancer ne perfore pas le vaisseau tout de suite, mais continue à se développer à l'intérieur des ramifications vasculaires. On trouve ces métastases entourées de la paroi du vaisseau, en général peu modifiée; les cellules cancéreuses sont serrées et la structure tubulaire est souvent moins prononcée;

2° Une autre forme se montre en dehors des vaisseaux, formant un nodule dans le tissu interalvéolaire (pl. V, phot. 5). L'origine semble être la même : une embolie dans un capillaire ou un vaisseau à paroi mince, qui a été promptement perforé. Après quoi les bourgeons épithéliaux ont poussé librement dans les espaces interalvéolaires. Comme ici les cellules ne sont pas serrées par la paroi du vaisseau, la tumeur peut prendre l'aspect habituel et le type initial est reproduit dans tous ces détails.

Dans quelques cas les bourgeons cancéreux ont perforé la mince cloison qui les sépare de la lumière de l'alvéole; ils se développent dans son intérieur et remplissent toutes les alvéoles, appartenant au même petit lobule du poumon.

Dans ces formes il s'agit de vraies métastases où les cellules dérivent directement de la tumeur initiale. Le tissu pulmonaire ne participe pas à la formation de ces tumeurs; mais dans certains cas, on observe une « réaction de voisinage » notable.

Cette réaction ne se voit pas dans la première forme, où la paroi du vaisseau sépare bien la tumeur du tissu pulmonaire. Ce n'est que quand la tumeur a commencé à pulluler dans le tissu interalvéolaire ou dans les alvéoles qu'elle peut exercer une action d'irritation qui pourtant, dans bien des cas, est très peu marquée. Dans d'autres cas on trouve autour de la métastase une zone de tissu pulmonaire condensé, carnifié. Pour partie, cet aspect est produit par une infiltration de cellules migratrices polynucléaires et surtout mononucléaires. A côté des petits vaisseaux, on voit des agglomérations plus considérables de cellules mononucléaires. En outre, les cellules du tissu interalvéolaire ont proliféré et sont hypertrophiées. Dans ce tissu, et par-

fois libres dans les alvéoles, on voit de grandes cellules d'origine mésoblastique gonflées, remplies d'inclusions (*die Staubzellen*). En dehors de granulations noires de nature graisseuse (fixation au Flemming) ou de la poussière de charbon, on trouve dans ces cellules des masses de longs bâtonnets minces, souvent réunis en faisceaux, qui tantôt se colorent fortement en rouge, tantôt prennent une teinte jaunâtre (rouge de Magenta et picro-indigocarmin.) Leur nature reste obscure, on pourrait penser à une phagocytose des éléments élastiques du poumon ou des vaisseaux, détruit par le cancer; on les trouve surtout en abondance dans des nodules en forme d'infarctus autour d'une petite artère nécrosée.

A côté de cette réaction mésodermique, on observe parfois aussi une réaction marquée de l'épithélium alvéolaire qui peut reprendre son aspect embryonnaire; les alvéoles sont tapissées par des cellules cubiques, quelques-unes tombées dans l'intérieur de l'alvéole.

Tout près des bourgeons cancéreux on observe une dégénérescence des cellules du poumon. Elles sont énormément gonflées, vacuolisées, leurs noyaux ne se colorent plus; l'épithélium et le tissu conjonctif semblent réagir de la même façon. Ces cellules hydropiques se trouvent parfois entourées de tissu cancéreux; à la fin elles disparaissent, sans qu'on puisse indiquer comment; probablement l'infiltration mononucléaire, qui se trouve autour, joue un rôle dans ce processus.

Ce que nous avons décrit comme une réaction de voisinage est peut-être en partie une réaction phagocytaire qui fait disparaître les tissus modifiés par le cancer.

Dans ces poumons, on trouve encore parfois, mais assez rarement, des nodules pulmonaires, différents de ceux que nous avons décrits. Nous les avons vus, principalement dans un cas, où il n'y avait pas de métastases ordinaires, quoique la souris soit morte à un stade assez avancé de la maladie.

Dans ces poumons, il y avait 5 à 6 petits nodules, dont les plus gros avaient la grosseur d'un grain de chènevis. Les mêmes nodules ont été vus dans d'autres cas, où une coloration moins bien réussie n'a pas permis de faire un diagnostic certain.

Ce qui frappe l'œil tout d'abord, c'est que la structure pulmonaire est conservée dans ces petits nodules. On voit de petites

cavités un peu irrégulières, bordées d'une couche de cellules cubiques, volumineuses: ces cavités sont séparées les unes des autres par des cloisons de tissu conjonctif, dans lesquelles sont logés des capillaires. Comme dimensions et comme forme, les cavités correspondent aux alvéoles pulmonaires, et les cloisons sont évidemment le tissu interalvéolaire qui, à la périphérie du nodule, se continue dans le tissu interalvéolaire normal.

Le dessin (pl. VII, fig. 3) montre mieux que toute explication la structure nettement alvéolaire de ces nodules. Ces alvéoles ne montrent aucune ressemblance avec les tubes de la tumeur initiale (pl. V, fig. 2): les cellules semblent appartenir à un tout autre type: il semble bien qu'il s'agisse ici de cellules propres du poumon, d'un adénome pulmonaire d'origine alvéolaire.

Ces nodules se développent près d'une infiltration mononucléaire qui, très souvent, suit les vaisseaux d'un calibre moyen. L'épithélium, dans les alvéoles avoisinantes, prend l'aspect cubique et semble proliférer. On ne sait pas au juste si on a affaire à des alvéoles préexistantes ou à des alvéoles néoformées: le tassement des cellules à la périphérie du nodule semble indiquer que le dernier processus est le vrai; nous n'avons pas trouvé de cellules en karyokinèse dans ces nodules.

Dans quelques cas, ces nodules sont accolés à une petite bronche, de telle façon que l'épithélium de la bronche paraît donner naissance à ces alvéoles (pl. V, fig. 6). Dans la lumière de ces petites bronches (en haut, sur la photographie), on voit parfois des corps fortement colorés, sans structure définie et d'origine inconnue.

Au centre des plus grands nodules, les cellules sont souvent en dégénérescence graisseuse.

L'explication de ces nodules est très difficile.

Il ne semble guère possible qu'on ait affaire à des cellules de la tumeur initiale; l'aspect histologique est trop différent pour qu'on puisse admettre une transformation de ce genre. Il paraît bien qu'il s'agisse de cellules propres du poumon, de l'épithélium alvéolaire même, qui gonfle et prolifère pour son propre compte.

L'analogie de ces nodules, au point de vue morphologique, avec les nodules pulmonaires dans la clavelée, décrits par M. Borrel, est très grande.

Quel rapport cette forme de nodule a-t-elle avec le cancer?

D'abord, nous avons essayé de nous l'expliquer comme une lésion trouvée, par hasard, chez une souris cancéreuse, et produite par une cause quelconque, sans relation avec le cancer.

Mais nous avons vu des lésions de même ordre dans d'autres cas de la même forme de cancer chez la souris, bien que moins pures et moins faciles à diagnostiquer.

En outre, dans un autre cancer de la souris, celui de M. Jensen, nous avons trouvé un cas presque identique, que nous décrirons plus tard.

Enfin, chez un chien mort de cancer, où il y avait de nombreux nodules dans les poumons, M. Borrel a vu la même structure alvéolaire indubitable dans tous ces nodules.

Tout cela semble montrer qu'il ne s'agit point d'un hasard, mais qu'il faut bien attribuer au cancer, existant sous la peau, un rôle dans la formation de ces nouvelles tumeurs pulmonaires.

Une question importante se pose : *Peut-on avoir une « métastase » d'un cancer sans transport de cellules cancéreuses ?*

Dans le cas des épithélioses, et de la clavelée en particulier, il est de toute évidence que le virus peut gagner seul le poumon et là, faire proliférer les cellules du poumon même. On constate facilement, dans la clavelée, la formation de ces adénomes pulmonaires, et M. Borrel¹, dans une note à la Société de Biologie, 18 janvier 1902, a appelé l'attention sur la ressemblance du processus claveleux avec les processus cancéreux. Peu de jours après, 1^{er} février 1902, M. Bosc² a décrit aussi les lésions claveleuses du poumon, dues à la prolifération des épithéliums bronchiques.

La structure des nodules pulmonaires de la souris montre peut-être qu'il peut exister des formes cancéreuses intermédiaires, des stades de transition entre les épithélioses et les épithéliomas.

Inclusions cellulaires.

Souvent on trouve, dans les cellules de ces tumeurs, des inclusions qui, au point de vue morphologique, semblent se distinguer des formes décrites dans le cancer humain.

1. BOREL, *Comptes rendus Société de Biologie*, 18 janvier 1902.

2. BOSC, *Ibidem*, 1^{er} février 1902.

M. Borrel, le premier, les a décrites et dessinées; il en a distingué 2 formes :

« Il s'agit tantôt de corps très chromatiques, petits, irréguliers, tantôt de masses relativement grosses (5 à 6 μ), mal colorées, aréolaires, situées à côté du noyau, dans la portion du protoplasma voisine de la lumière du tube. » (Pl. VII, fig. 4 et 5.)

Ces deux formes d'inclusions se trouvent, dans la plupart de ces tumeurs, soit dans les tumeurs initiales, soit dans les métastases, mais irrégulièrement distribuées. Elles sont nombreuses, surtout dans les tumeurs où la structure tubulaire est nettement dessinée.

Les deux formes se rencontrent ensemble; mais la petite forme est la plus fréquente, elle apparaît comme une petite masse accolée au noyau et composée de fines granulations.

Si une cellule en contient, presque toutes les cellules du même tube en renferment aussi. Souvent plusieurs tubes voisins présentent les mêmes inclusions. Comme M. Borrel l'a décrit, en général, dans un tube, les inclusions présentent la même apparence, mais on peut aussi trouver les deux formes dans le même tube. Ce fait rend déjà probable que ces deux formes d'inclusions ont la même origine; or, en réalité, de nombreuses figures intermédiaires ne laissent aucun doute à cet égard.

Que sont ces inclusions?

M. Borrel fait remarquer que « grossièrement, ces inclusions ressemblent aux inclusions décrites dans les bronches de la pustule claveleuse; dans ce cas, il s'agirait de fragments de leucocytes ou de leucocytes entiers, ayant pénétré dans les cellules.

« On pourrait aussi penser à quelque modification du protoplasma de la cellule, en rapport avec des phénomènes de sécrétion. »

Enfin, on pourrait leur attribuer une origine parasitaire. La forme variable sans « stades » définis de ces inclusions ne semble point plaider en faveur d'un parasite. Peut-être s'agit-il d'une dégénérescence de quelque partie de la cellule commandée par la présence de quelque virus que nous ne savons pas voir¹.

1. M. Borrel a signalé récemment la présence, dans les tumeurs du *molluscum contagiosum*, d'éléments très petits mis en évidence en grand nombre sur les frottis de tumeurs, par la méthode de coloration des cils, et qui pourraient peut-être être contenus dans les cellules épithéliales mêmes de la tumeur.

Il y a encore un 3^e groupe d'inclusions dans ces tumeurs. Ce sont des corps ordinairement plus gros que ceux que nous venons de décrire et, le plus souvent, fortement colorés. Ordinairement, ils ont l'aspect d'un bloc de chromatine, logé dans une encoche du noyau de la cellule cancéreuse; les grandes formes sont entourées d'un halo clair, comme si elles étaient logées dans une vacuole. Quelquefois, ce bloc chromatique est entouré d'une substance moins colorée, comme du protoplasma; dans quelques cas, on voit des inclusions de ce genre constituées par une cellule entière, incluse dans le protoplasma de la cellule cancéreuse.

Ces inclusions se voient dans toutes les tumeurs épithéliales de la souris, surtout dans le cancer de M. Jensen, que nous allons décrire dans le cours de ce travail. Il s'agit évidemment de leucocytes, qui ont pénétré dans les cellules cancéreuses.

On sait, depuis longtemps, qu'on peut trouver des leucocytes dans les cellules cancéreuses. Nous voulons attirer l'attention sur les modifications que subissent les leucocytes dans l'intérieur des cellules épithéliales.

En étudiant la pénétration leucocytaire dans les cellules cancéreuses, on a l'impression que le leucocyte immigré meurt très vite au sein de la cellule. Logé dans une vacuole du protoplasma, et dans une encoche du noyau de la cellule cancéreuse, le leucocyte montre des signes d'altération du noyau : celui-ci perd son réseau chromatique et prend une coloration diffuse, plus foncée qu'à l'ordinaire; souvent il se fragmente en plusieurs petites boules chromatiques. Le protoplasma reste clair, sans granulations; peu à peu, il disparaît. La vacuole se rétrécit autour des restes chromatiques du noyau, qui tantôt gardent leur coloration foncée, tantôt se colorent plus faiblement avec métachromasie. Par exemple, ils paraissent jaunâtres avec la coloration ordinaire (rouge de Magenta. — picro-indigo-carmin). Cette dernière observation se voit surtout là où la chromatine s'est divisée en plusieurs petites boules; on a alors des figures qui rappellent les inclusions grosses et mal colorées que nous avons étudiées plus haut. (Pl. VII, fig. 4 et 5.)

Dans les tumeurs de M. Jensen, ce processus, qui fait penser à une digestion intracellulaire, soit due à la cellule cancéreuse, soit due à une autodigestion par les ferments du leucocyte

même, ne peut pas être suivi plus loin, à cause d'une nécrose précoce des cellules cancéreuses.

Dans les tumeurs du type de Paris, cette nécrose n'a pas lieu; et la transformation — ou la digestion — des restes leucocytaires peut se poursuivre pendant longtemps. Dans cette forme, la pénétration leucocytaire est beaucoup moins abondante et, pour cette raison, plus difficile à étudier. Il semble que les restes chromatiques se rétrécissent peu à peu sans être tout à fait dissous, et il est probable que les inclusions de petite taille, décrites par M. Borrel, correspondent aux derniers stades de digestion intracellulaire des leucocytes. Les inclusions plus grosses et moins colorées de M. Borrel représenteraient un stade moins avancé du même processus.

Mais il est aussi possible qu'à côté des restes leucocytaires, on puisse avoir affaire à des inclusions d'une autre origine, malgré leur ressemblance entre elles. Quelquefois, on observe dans la même cellule un leucocyte en voie de dégénérescence et, en même temps, une inclusion de petite taille, comme le montre le dessin (pl. VII, fig. 4).

Pourquoi, dans ces tumeurs, y a-t-il une pénétration leucocytaire dans les cellules? Sans doute parce que les leucocytes y sont attirés par quelque chose; peut-être y vont-ils pour englober l'agent morbide, le virus supposé?

Cette pénétration leucocytaire dans le cancer de la souris est une analogie de plus avec certaines maladies infectieuses, en particulier avec les épithélioses.

Aucune des formes d'inclusion vues jusqu'ici n'autorise à les considérer comme appartenant à un parasite d'un cycle connu.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

M. Borrel a montré que ces tumeurs sont inoculables à d'autres souris; il a réussi à faire 6 passages, à condition d'inoculer à chaque passage un certain nombre d'individus (12-15). La proportion des inoculations réussies ne dépasse pas 1 sur 40. Avec certaines de ces tumeurs, inoculées de même façon, cette proportion semble être encore plus faible; cet été, nous avons inoculé plus de 30 souris sans résultat.

La tumeur de M. Morau, qui s'est montrée si facilement

transmissible¹, semble, au point de vue anatomo-pathologique, appartenir au même type que les tumeurs de Paris. Il faut donc admettre qu'il peut y avoir des différences biologiques entre ces tumeurs, qui se ressemblent tant au point de vue anatomo-pathologique.

Les tumeurs inoculées se comportent toujours comme des greffes de cellules cancéreuses. Quand on élimine les cellules par un moyen quelconque, les inoculations ne donnent généralement rien. L'importante question de savoir si l'inoculation sans intervention des cellules cancéreuses peut donner le cancer reste encore ouverte.

Pourtant, nous tenons à signaler ici, sous toutes réserves, un cas unique dont nous ne nous permettons pas de tirer des conclusions.

Séduit par la comparaison intéressante de M. Borrel, entre la clavelée et les cancers, nous avons cherché le virus dans une émulsion de tumeur, filtrée sur Berkefeld.

Comme le virus cancéreux supposé semble avoir une spécificité marquée, non pas seulement pour les cellules épithéliales en général, mais même pour une seule espèce de ces cellules, il faut essayer d'introduire le virus dans des cellules identiques à celles qui ont donné naissance à la tumeur; pour cette forme probablement, les cellules glandulaires de la mamelle.

Il semble que l'infection naturelle se fait quelquefois de préférence pendant l'allaitement.

Conformément à ces données, nous avons inoculé (le 15 juillet 1904), dans les mamelles, 7 souris nourrices. L'inoculation était faite par le mamelon avec une émulsion de tumeur fraîche type de Paris, filtrée d'abord sur papier, puis sur bougie Berkefeld. Chaque souris a reçu 1 c. c. du filtrat. Les jours suivants, la petite opération n'a été suivie d'aucune réaction; quelques mamelons seulement présentaient des traces d'épanchement sanguin. Les souris ont toutes continué à allaiter. 1 souris est morte, 8 jours après, avec tous ses petits, par suite d'une diarrhée infectieuse. 15 jours après l'inoculation, une autre souris est devenue malade avec diarrhée; elle a été isolée des autres et a cessé d'allaiter. Elle est restée malade depuis lors, les poils hérissés, parasités, la marche un peu chancelante. Environ 4 semaines après l'inoculation, nous avons remarqué un petit nodule du côté gauche de la vulve de cette

1. Il faut se demander si les cas tardifs de M. Morau ne sont pas autre chose que des cas positifs d'inoculation, peut-être des cas spontanés, par suite d'une infection naturelle dans les cages.

souris, à 6-8 millimètres sur le côté et en avant; il augmentait lentement: après 2 semaines, il était gros comme un petit pois, situé sous la peau et mobile avec celle-ci. Il n'était pas possible de constater un rapport avec une mamelle, vu l'état atrophique de ces organes.

La souris mourait le 15 septembre, 2 mois après l'inoculation, et 4 mois après l'apparition du nodule qui, maintenant, était gros comme un haricot.

A l'autopsie, le nodule présentait tous les caractères d'une tumeur type de Paris: il était un peu adhérent à la peau, sans qu'on puisse constater de relations certaines avec une des mamelles. La coupe offrait l'aspect uniformément gris rose d'une tumeur de Paris.

L'examen microscopique montra une tumeur épithéliale, composée de petits tubes, tantôt de type glandulaire, tantôt pleins, dans des mailles conjonctives très lâches. Nous espérons que la photographie (pl. V, phot. 3) donnera une impression de la structure de cette tumeur.

Le lot de souris qui a servi à l'inoculation n'a jamais passé par les cages de M. Borrel, ce qui pourrait faire penser à une infection, mais provenait directement du fournisseur, chez lequel il n'y a jamais eu de cancer sur les souris, mais qui aussi, — il faut le dire, — achète des souris dans tout Paris.

Le filtrat sur Berkefeld contenait-il le virus? Celui-ci, introduit dans la mamelle au moment de l'allaitement, chez une souris affaiblie par la maladie, a-t-il pu amener le développement d'une tumeur?

Ou s'agit-il simplement d'une tumeur spontanée qui aurait, par hasard, commencé à se développer, juste 4 semaines après l'inoculation? Ce serait le seul cas spontané parmi plus de 500 souris, durant les 10 mois pendant lesquels nous avons étudié cette tumeur.

Nous avons répété cette expérience, une autre fois, et, malheureusement, toutes les souris inoculées ont succombé quelques jours après l'inoculation.

*
* *

Tumeur de M. Jensen.

M. le professeur Jensen, à Copenhague, a eu l'obligeance de mettre à ma disposition une de ces tumeurs cancéreuses qui ont été l'objet de ses belles recherches. Je le prie d'agréer mes plus sincères remerciements.

Cette tumeur diffère en plusieurs points de la tumeur de Paris. On voit déjà à l'œil nu sur la coupe une structure spéciale qui permet de la reconnaître tout de suite. Sur un fond grisâtre ou gris rougeâtre se dessinent des taches ou des traînées blanches irradiant du centre de la tumeur dans toutes les directions: parfois cette structure radiale rappelle la forme d'un éventail.

Cet aspect est tout différent de celui de la tumeur de Paris qui, à la coupe, est homogène et de couleur gris rougeâtre. Ces traînées blanches correspondent à des centres nécrotiques des bourgeons cancéreux; elles se voient de préférence dans les tumeurs un peu anciennes.

Microscopiquement, la structure ne diffère pas moins. Les éléments épithéliaux se présentent sous forme de gros bourgeons, dont les cellules semblent vaguement être rangées autour d'un centre.

Quelquefois on observe aussi dans l'intérieur du bourgeon un groupement de cellules esquissé par de petits amas entre lesquels on peut voir quelques fibrilles conjonctives et des globules sanguins; mais jamais on n'observe des tubes glandulaires ou des cylindres pleins nettement séparés comme dans le type de Paris. Tandis que dans ce dernier type, le tube ou le cylindre semblent être les éléments de la tumeur, dans la tumeur de M. Jensen c'est le gros bourgeon épithélial.

Le tissu conjonctif forme des cloisons entre les bourgeons cancéreux, en général un peu plus épaisses que dans le type de Paris.

Au microscope, la nécrose précoce prédomine aussi et donne l'aspect le plus caractéristique; cette nécrose est déjà prononcée, dès le début, dans les tumeurs de 8 à 10 jours.

Au centre du bourgeon on voit un commencement de désagrégation des cellules, précédée par l'apparition de nombreuses inclusions. Une dégénérescence grasseuse du protoplasma est parfois la première lésion qu'on observe dans les cellules. Puis, le noyau perd son réseau chromatique, prend une coloration diffuse et plus foncée qu'à l'ordinaire; ensuite il ne se colore plus. La cellule reste encore quelque temps telle quelle, souvent remplie de granules gras, mais à la fin la désagrégation est complète et on ne voit qu'une masse de débris, colorés par les couleurs capables de teindre le protoplasma et remplissant le centre du bourgeon épithélial.

Cette nécrose centrale du bourgeon se propage assez vite vers la périphérie, de sorte que dans les tumeurs un peu anciennes, on ne voit dans beaucoup de bourgeons qu'une couche mince de cellules vivantes. Plus tard, la nécrose peut s'étendre au tissu conjonctif qui subit les mêmes modifications :

les cellules se chargent de granules gras; les fibres conjonctives perdent la structure fibrillaire et prennent un aspect coagulé, homogène.

Cette nécrose en bloc des bourgeons épithéliaux et du tissu conjonctif rappelle la nécrose qu'on trouve au centre des tumeurs anciennes du type de Paris; comme pour celle-ci, il est probable qu'elle est due à une gêne de la circulation. Mais la nécrose dans les bourgeons ne semble pas avoir cette origine; elle se trouve constamment dans les bourgeons cancéreux arrivés à un certain développement et semble être un stade d'évolution de ces cellules, de même façon que la transformation en squames épidermiques est le stade terminal des tumeurs à cellules du type malpighien.

Dans les cellules voisines de la partie nécrotique, là surtout où la nécrose est au début, il existe de nombreuses inclusions cellulaires, ayant l'aspect de gros corps, colorés plus ou moins fortement par les couleurs nucléaires, souvent avec métachromasie, logés dans une encoche du noyau et souvent entourés d'un halo clair comme d'une vacuole (pl. VIII, fig. 3, 4, 5).

M. Jensen a décrit et photographié ces inclusions, il émet comme étant la plus probable l'hypothèse qu'il s'agit tantôt de globules rouges intracellulaires, tantôt d'une sécrétion intracellulaire ou d'une dégénérescence colloïde.

Ces inclusions rappellent beaucoup la 3^e forme d'inclusions décrite dans le type de Paris et elles semblent avoir la même origine: ce sont des leucocytes qui ont pénétré dans les cellules cancéreuses et qui y meurent en y subissant des processus de karyolyse et de dissolution. En réalité, on voit souvent des formes dont l'origine leucocytaire est de toute évidence, et la plupart s'expliquent tout naturellement comme dérivant d'un noyau en karyolyse.

Aussi, les formes décrites par M. Jensen comme étant des globules rouges peuvent être expliquées de cette façon; à priori, il est difficile de comprendre comment les globules rouges peuvent avoir pénétré dans les cellules épithéliales qui, en général, ne semblent pas englober des corps immobiles.

Mais, comme nous l'avons dit pour le type de Paris, il est possible qu'il y ait autre chose à côté des leucocytes; le dernier mot n'est peut-être pas dit sur ces inclusions.

Métastases.

M. Jensen indique qu'il n'a pas vu de métastases dans le cancer qu'il a étudié. « Les ganglions correspondants sont assez souvent tuméfiés; dans un cas seulement il y avait des modifications qui pourraient indiquer une métastase; malheureusement ces ganglions n'ont pas été examinés microscopiquement. Les métastases n'ont pas été observées dans les organes internes. »

M. Jensen semble même craindre que l'absence de métastases dans cette forme puisse faire objecter qu'on n'a pas affaire à un vrai cancer.

En examinant systématiquement sur des coupes en série les organes internes dans tous les cas qui ont évolué jusqu'à la cachexie et causé la mort de l'animal, nous avons constaté, au contraire, que les métastases sont pour ainsi dire la règle dans la maladie avancée. Elles semblent se faire de préférence par la voie sanguine. Sur 6 souris très cachectiques nous avons trouvé 5 fois des métastases pulmonaires. Dans les cas où la souris a été sacrifiée à un stade moins avancé de la tumeur, nous les avons cherchées en vain; ce qui semble prouver que la métastase, dans cette forme, est un phénomène assez tardif. Dans 3 de ces cas les nodules pulmonaires étaient visibles à l'œil nu, proéminent à la surface des poumons.

Bien que les ganglions soient souvent hypertrophiés, nous n'avons pas encore vu de métastase ganglionnaire. Une fois, après une inoculation intrapéritonéale, nous avons pu observer des métastases dans le pancréas, probablement par les voies lymphatiques.

Un cas nous montre avec évidence la voie que suit la métastase. La tumeur principale étant située à l'épaule droite, la veine cave supérieure a été trouvée remplie et distendue par des masses cancéreuses bourgeonnantes (pl. VIII, fig. 4) qui s'étendaient vers le centre jusqu'au cœur, où le dernier prolongement flottait libre dans la lumière de l'oreillette droite (pl. VI, phot. 5 et 6). Vers la périphérie, la masse cancéreuse continuait dans deux veines de plus petit calibre (pl. VI, phot. 2), d'après toute vraisemblance, la veine sous-clavière et la veine jugulaire. Dans une de ces veines, les bourgeons

cancéreux se sont probablement développés dans le sens centrifuge. La photographie 3 (pl. VI) montre les branches de l'artère pulmonaire, bourrées aussi de tissu cancéreux.

Les métastases pulmonaires présentent les apparences décrites à propos du type de Paris.

La métastase commence comme une embolie de cellules cancéreuses dans un vaisseau du poumon; ordinairement dans un vaisseau de calibre moyen, à côté d'une bronche (pl. VI, phot. 4), ce qui semble prouver que l'embolie cancéreuse est constituée par un assez grand amas de cellules et non pas par des cellules isolées. De même que dans le type de Paris, les cellules cancéreuses peuvent se développer assez longtemps sans perforer la paroi des vaisseaux : c'est le *cancer des vaisseaux du poumon* (pl. VI, phot. 3).

Quand la métastase a perforé le vaisseau, ce qui se fait d'autant plus vite qu'elle siège dans un vaisseau de plus petit calibre, la tumeur peut se répandre dans le tissu interalvéolaire comme un vrai *cancer métastatique du poumon*, et prend rapidement un aspect identique à celui que présente la tumeur sous la peau. (Pl. VI, phot. 5, nous montre deux nodules de ce genre, à droite.)

Les bourgeons cancéreux qui se développent en dehors des vaisseaux semblent parfois perforer la paroi alvéolaire et pénétrer dans l'intérieur de l'alvéole. Ici les bourgeons se moulent sur les parois et finissent par remplir les alvéoles qui appartiennent au même petit lobule du poumon. Nous avons ici la *métastase intra-alvéolaire*. Les cellules épithéliales de l'alvéole disparaissent, tandis que la charpente de tissu conjonctif semble persister et se mélanger avec l'enveloppe conjonctive qui toujours accompagne le bourgeon cancéreux, même lorsqu'il croît librement dans les vaisseaux.

Nous avons trouvé dans le type de Paris des nodules pulmonaires qu'il nous a été difficile de nous expliquer d'après les théories actuelles sur les métastases cancéreuses. Dans le cancer de Jensen nous avons eu la chance de rencontrer un nodule d'une structure semblable.

Chez une souris morte avec une grosse tumeur ulcérée, on voyait à l'œil nu un nodule pulmonaire d'environ 4 millimètres de diamètre; faisant une saillie à la surface d'un lobe inférieur.

Sur les coupes en série on ne trouvait pas de métastases ordinaires dans ces poumons.

Le gros nodule montre une structure différente dans la partie périphérique et dans la partie centrale où les cellules prennent une plus forte coloration.

La portion périphérique offre la structure pulmonaire la plus nette avec épithélium cubique dans les alvéoles : c'est une image identique à celle qu'offrent les nodules claveux et les nodules décrits dans le type de Paris. La charpente pulmonaire est intacte et nullement enflammée, les alvéoles ont l'aspect normal : seulement elles sont tapissées d'une couche de cellules cubiques.

Dans la plus grande partie du nodule, surtout dans la partie centrale, la structure est tout autre : on y voit une tumeur papillomateuse avec les papilles, parfois ramifiées, composées d'une fine charpente de tissu conjonctif et revêtues d'une ou quelquefois de plusieurs couches de cellules, à l'aspect épithélial.

On observe aussi une structure intermédiaire entre ces deux-là, comme le montre le dessin (pl. VIII, fig. 2).

Dans l'intérieur de grosses alvéoles, les parois forment des proéminences, donnant ainsi l'aspect de formations papillaires au début.

Dans certains points, ces formations papillaires se développent dans des cavités, revêtues, elles aussi, d'une couche épithéliale. La manière la plus simple d'expliquer ces formations est d'admettre qu'elles sont constituées par l'épithélium d'une petite bronche ou d'une grosse alvéole ayant donné naissance à une tumeur qui se développe dans son intérieur.

Cette tumeur ne rappelle en aucun point la tumeur de M. Jensen.

De nouveau nous avons à nous demander si nous avons affaire à une tumeur primaire du poumon, trouvée par hasard chez une souris cancéreuse, ou plutôt à une formation dérivant d'une façon ou d'une autre de la tumeur principale située sous la peau. M. Livingood a décrit un adénocarcinome dans le poumon d'une souris, sans trouver des tumeurs ailleurs : la tumeur semblait avoir pris l'épithélium d'une bronche pour point de départ et la figure qu'il en donne ressemble beaucoup à l'aspect papillomateux de notre nodule.

Malgré cela, nous ne pouvons croire que ces deux formes de cancer se soient rencontrées par hasard, ce serait vraiment un hasard trop fréquent.

En effet, nous avons vu les mêmes nodules dans le type de Paris, nous les avons retrouvés dans un cancer du chien, nous les rencontrons à nouveau dans le cancer de Jensen ; il faut bien croire qu'il existe un lien entre ces formations et la tumeur cancéreuse qui se trouve ailleurs dans l'organisme.

Il est permis de se demander, dans le cas de ces tumeurs de la souris, si le virus transporté au niveau du poumon ne pourrait pas créer une tumeur pulmonaire, développée non pas aux dépens des cellules métastatiques, mais aux dépens des cellules propres de l'organe.

Étude expérimentale.

Dans les inoculations que nous avons pratiquées sur des souris de diverses provenances (France, Russie), la proportion des réussites est beaucoup moins considérable que dans les expériences de M. Jensen qui, sur les souris danoises, obtient 50 tumeurs pour 100 rongeurs infectés.

En inoculant à la seringue le tissu cancéreux grossièrement broyé, comme le fait M. Jensen, nous n'avons eu qu'un petit nombre de succès. Les résultats sont meilleurs lorsqu'on insère des fragments, relativement gros, sous la peau à l'aide d'une canule en verre et d'un mandrin, après dilacération du tissu sous-cutané.

Il y a une différence notable entre les séries faites avec du matériel tout à fait frais, provenant de souris sacrifiées (21 0/0 de réussite), et les séries faites avec du matériel d'autopsie, souris mortes depuis quelques heures (cas réussis : 7 0/0).

Le moment d'apparition de la tumeur a été très variable. Sur 14 cas d'inoculation positive, 6 ont commencé 2 semaines après l'inoculation, 3 après 3 semaines, 2 après 5 semaines, 1 après 6 semaines, et 2 après 8 à 10 semaines.

Il arrive fréquemment que le nodule d'inoculation persiste longtemps, grossit même pendant 2, 3, 4 semaines jusqu'à atteindre les dimensions d'un pois, pour être plus tard totalement résorbé ou expulsé sous forme d'abcès.

Nous ne tenons pas compte de ces cas.

L'évolution de la tumeur confirmée dure 6 à 7 semaines. Dans un seul cas le développement fut rapide et amena la mort en 2 semaines. La tumeur était grosse comme une petite noix : il n'y avait aucune métastase.

Nous attirons l'attention sur l'inoculation intrapéritonéale qui semble faciliter la production des métastases dans cette forme de cancer.

En résumé, la race de souris paraît avoir une influence considérable sur le succès de l'inoculation de cette forme de cancer. Les souris françaises semblent moins sensibles que les souris danoises. M. Michaëlis¹ a signalé qu'il en est de même pour les souris berlinoises : sur 20 inoculées, aucune ne prit le cancer, tandis que 21 souris, provenant de Copenhague, inoculées dans les mêmes conditions et par le même auteur, fournirent 13 cancéreuses.

Le tableau suivant permet de se rendre compte de nos expériences, du mois de mai à la mi-novembre 1904.



Tumeur de la mâchoire.

On a voulu écarter les tumeurs cancéreuses des animaux et en particulier celles de la souris comme n'étant pas de vrais cancers, identiques à ceux qu'on trouve chez l'homme. Il semble un peu difficile de comprendre pourquoi ces tumeurs, constituées par du tissu épithélial atypique, croissant sans cesse, produisant des métastases et provoquant la mort par cachexie, ne seraient pas de vrais cancers.

Mais s'il faut une identité parfaite avec la forme qu'on trouve chez l'homme, pour qu'une tumeur épithéliale maligne puisse porter le nom de cancer véritable, il nous semble que la forme que nous allons décrire satisfait à cette condition.

Il s'agit d'une tumeur de la mâchoire observée d'abord par M. Borrel et dont on a trouvé ensuite 4 autres cas.

La tumeur se présente pendant la vie de l'animal comme un gonflement au niveau de la branche horizontale de la mâchoire inférieure.

La mâchoire est déformée ; les dents ne correspondent plus à celles de la mâchoire supérieure ; la mâchoire s'immobilise

1. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1904, p. 1700.

Série n°	Dates.	Matériel inoculé.	Nombre total d'inoculations.	Fragments.	Émulsion.	Mortes dans les 4 prem. sem.	Restées vivantes après 4 sem.	Tumeurs obtenues.	La tumeur apparaît après.							Sacrificés après l'inocul.	Mort naturelle après l'inocul.	Durée de l'évolut. de la tumeur	Métastases.	Souris restées indemnes.
1.	10/3	Tum. envoyée de Copenhague, inoc. 3 j. ap. l'ablation.	27	10	17	1	26	1	2 semaines.	3 semaines.	4 semaines.	5 semaines.	6 semaines.	7 semaines.	8 semaines.	8-10 semaines.	4 sem.			25
2.	6/6	Tumeur enlevée par opération. <i>Matériel frais.</i>	12	12		0	12	12	1			1					8 sem. 12 sem.	6 sem. 6 sem.	<i>M. pul.</i> <i>M. pul.</i> velles, rares	10
3.	14/6	Souris sacrifiée. <i>Matériel frais.</i>	8	8		0	8	12		1		1					4 sem.	7 sem.	<i>M. pul.</i>	6
4.	7/8	Tumeur ulcérée. Souris sacrifiée. <i>Matériel frais.</i>	12	12		2	19	3	1	1					1		8 sem. 11 sem.	6 sem. 3 sem.	pas de métast.	7
5.	8/9	Souris m. la nuit.	8	8		12	6	0												6
6.	10/9	Souris m. la nuit.	17	11	6	3	14	1	1								3 sem.			13
7.	4/10	Souris m. la nuit.	23	29	3	10	43	2	1						4	4	4 sem. 10 sem. 12 sem.	5 sem. 2 sem. 7 sem.	<i>M. pul.</i> <i>épanc.</i> <i>M. pul.</i>	11
8.	18/10	Souris sacrifiée. <i>Matériel frais.</i>	17	16	1	1	16	3	1	1		1								13
9.	8/11	Souris m. la nuit.	2	2			12	0												16
10.	16/11	Souris m. la nuit.	11	11		3	8	0												8
			137	110	27	22	115	14	6	3		2	1			4				101

42 % de réussite.

bientôt, la nutrition est entravée et la cachexie vient très vite. L'animal meurt avec une tumeur qui ne dépasse pas la grosseur d'un pois ou d'un petit haricot. En général, on ne s'aperçoit pas de la présence de cette tumeur avant que l'animal soit cachectique.

À l'autopsie, la tumeur semble intéresser l'os de la mâchoire lui-même.

La tumeur, dure, se détache facilement de la peau, mais infiltre les muscles de la mâchoire. Les dents correspondantes manquent ou branlent dans leurs alvéoles. Dans la bouche, on voit parfois une ulcération profonde de la gencive au niveau du centre de la tumeur et couverte de masses nécrotiques.

Après décalcification, sur les coupes transversales on observe déjà, à l'œil nu ou à la loupe, qu'une moitié de la mâchoire, au niveau de la branche horizontale, est excessivement gonflée par rapport à l'autre moitié.

Avec un faible grossissement (fig. 1) ce gonflement paraît causé par une tumeur qui a fait éclater l'os. Vers le plan médian elle touche la langue et la dévie un peu; en haut et en bas elle fait saillie, respectivement dans la bouche et sous le menton; la partie latérale s'infiltre dans les muscles de la mâchoire. Dans l'intérieur de la tumeur, les restes de la mâchoire sont visibles sous forme de lamelles de tissu osseux, séparées l'une de l'autre; dans leur milieu on observe de temps en temps la coupe d'une dent.

La tumeur est composée de lobes de cellules épithéliales dans une charpente de tissu conjonctif.

Les cellules épithéliales forment des boyaux qui, partant du niveau de la gencive, s'enfoncent vers la profondeur. De temps en temps ils se renflent en lobes, au milieu desquels les cellules épithéliales du type malpighien s'aplatissent et se rangent autour d'un centre. La transformation en squames épidermiques s'accomplit et nous avons affaire à des globes épidermiques typiques comme on les trouve dans le cancer de l'homme (pl. VII, fig. 1 et 2).

Cette forme est un vrai *cancer parimenteux lobulé corné* dont la structure est identique à celui de l'homme.

Dans les lobes épithéliaux, la transformation en squames épidermiques avance toujours vers la périphérie du lobule; dans les

lobes anciens on ne trouve qu'une couche périphérique de cellules de type malpighien, alors que le centre est transformé en une masse de squames épidermiques. Dans les cavités creusées par la tumeur dans l'os là où le lobe est gêné dans son expansion,



Fig. 1.

Coupe transversale du maxillaire inférieur. La tumeur occupe la moitié droite, séparée par la langue de la moitié saine, à gauche.

sion, les cellules de la périphérie elles-mêmes peuvent être transformées en squames.

Ordinairement les cellules de la périphérie continuent à se développer; ainsi, des lobes voisins peuvent se réunir et former, par leur transformation épidermique centrale, des sortes de grands kystes épithéliaux où seulement une ou deux couches de cellules vivantes restent à la périphérie, tandis qu'on ne trouve dans la cavité kystique que des débris épidermiques et

des débris de leucocytes; ces derniers se rencontrent constamment parmi les masses cornées des globes épidermiques. Ces kystes se trouvent surtout autour des racines des dents, à l'intérieur de la mâchoire.

Il semble bien que c'est la gencive qui est le point de départ de cette tumeur. De là, les boyaux épithéliaux s'enfoncent vers la profondeur; déjà immédiatement sous la couche épithéliale, on trouve des globes épidermiques.

On voit nettement la transition entre l'épithélium sain et l'épithélium cancéreux. Les noyaux, petits, foncés, de l'épithélium sain de la muqueuse buccale deviennent plus gros, clairs, comme vacuolisés, sans qu'on puisse reconnaître le point où commence cette transformation. Dans la partie à noyaux clairs, la couche épithéliale devient plus épaisse, les assises cellulaires plus nombreuses; les papilles de la muqueuse semblent se prolonger et, entre ces papilles, le tissu épithélial s'enfonce dans les tissus sous-jacents; on est tout de suite en plein tissu cancéreux.

Nous avons trouvé sur le côté sain de la mâchoire un processus qui semble indiquer plus exactement le point de départ de cette tumeur.

Autour d'une dent, on trouve l'épithélium de la gencive nettement hypertrophié avec les papilles très prolongées; les noyaux, dans cette partie, offrent l'aspect clair et vacuolisé du tissu cancéreux. Autour des autres dents de la même moitié saine de la mâchoire, nous n'avons pas vu un processus pareil: au surplus, une infiltration leucocytaire dans cet épithélium montre qu'il se passe quelque chose autour de cette dent. Il semble qu'on ait affaire au processus cancéreux à son début: le virus supposé a été inoculé dans la gencive qui entoure cette dent et l'épithélium répond par une prolifération.

En se développant, les bourgeons épithéliaux vont suivre la dent et s'enfoncer dans la cavité alvéolaire infiltrant le ligament alvéolo-dentaire. Au point de contact du bourgeon épithélial avec l'os celui-ci se résorbe, tandis qu'il prolifère sur la face opposée. Les bourgeons cancéreux font ainsi éclater la mâchoire; à la fin, on ne voit que des lamelles irrégulières de tissu osseux qui limitent des cavités remplies de squames épidermiques comme les restes des anciens bourgeons épithéliaux.

Une grande partie de la tumeur semble ainsi s'être formée dans la cavité alvéolaire, autour des dents qui restent peu modifiées par la néoformation. Les bourgeons cancéreux peuvent ensuite perforer les restes de la mâchoire, se répandre au dehors et infiltrer les muscles.

Une autre grande partie de la tumeur a continué à se développer au niveau de la gencive sans descendre dans la profondeur, faisant ainsi saillie dans la bouche. Cette partie montre une profonde ulcération avec des bords déchiquetés, remplie de masses nécrotiques, dans lesquelles abondent des microbes et des filaments de champignons.

Le tissu conjonctif semble dans cette tumeur jouer un rôle plus important que dans les formes précédentes. Il forme, entre les lobes épithéliaux, une charpente assez forte de fibrilles conjonctives, parfois assez riche en cellules. Aussi à cet égard la tumeur rappelle bien l'aspect ordinaire que présentent les tumeurs correspondantes chez l'homme.

On rencontre dans ces tumeurs en plein tissu cancéreux des embryons de dents bien développés. Ces souris avaient alors l'âge de 2 ans à 2 ans 1/2, ce qui est un âge avancé pour des souris. Il faut se demander si ces embryons de dents — une troisième dentition — se rencontrent chez la souris saine vers cet âge, ou si plutôt les germes latents se sont réveillés par la même cause irritante qui a fait proliférer l'épithélium de la gencive pour former une tumeur dans l'intérieur de la mâchoire. Un tissu épithélial, sous l'influence du virus cancéreux supposé, semble parfois reprendre ses propriétés embryonnaires; ainsi l'épithélium de la gencive devenu cancéreux pourrait former comme à l'état embryonnaire l'organe adamantin. Le tissu conjonctif participe aussi à cette formation; il forme la papille dentaire comme on la trouve à l'état normal.

Autour de la tumeur on observe une infiltration cellulaire plus marquée de cellules mononucléaires et polynucléaires. Cette réaction de voisinage est généralement bien prononcée.

On trouve dans ces tumeurs plusieurs microbes sans qu'on puisse leur attribuer un rôle comme agent morbide. Dans l'ulcération gingivale, en dehors de nombreuses bactéries, on voit les filaments d'un champignon qui quelquefois s'enfoncent dans la tumeur par de petites fissures; il semble que ce soit là une ren-

contre accidentelle. On trouve aussi, autour de la tumeur ulcérée de petits abcès renfermant des microbes ordinaires, des cocci.

Dans les muscles envahis par la tumeur existent ordinairement des sacs de sarcosporidies en masse. Cette infection extrêmement fréquente parmi nos souris, n'a aucun rapport avec les tumeurs.

Métastases. — Comme le développement de la tumeur est interrompu à un stade assez peu avancé par les progrès de la cachexie ou la mort de l'animal par suite d'alimentation insuffisante, on ne peut pas s'attendre à trouver des métastases bien évidentes ; jusqu'à présent, elles n'ont été trouvées que dans un seul cas où on a pu observer de nombreuses métastases. au début de leur développement, dans les ganglions voisins du cou. A la périphérie du ganglion, sous la capsule, on voit de petits lobes de cellules épithéliales qui rapidement se transforment en globes épidermiques (pl. VII, fig. 2). Dans les organes internes, en particulier dans les poumons, nous n'avons pas encore rencontré de métastases.

Étude expérimentale. — Il serait fort intéressant de pouvoir inoculer une forme de cancer si semblable aux cancers humains et d'en faire l'étude expérimentale. Avec nos modes actuels imparfaits d'inoculation, nous n'avons pas pu transmettre la tumeur.

Jusqu'à présent, il n'a été fait que deux séries d'inoculations.

La première en 1903, au mois de juillet, par M. Borrel, qui inocula 6 souris dans la gencive ou sous le périoste de la mâchoire avec des fragments et une émulsion de la tumeur. Il conserva ces souris à part pendant 6 mois ; après ce laps de temps, n'ayant remarqué aucune lésion, il les remit dans la même cage où avait été observé le premier cas. *Dix mois après l'inoculation, en mai 1904, deux cas identiques de cette même tumeur apparurent en même temps dans cette cage*, sur des souris inoculées ou non, on n'en sait rien.

Une de ces souris a été sacrifiée pour l'étude histologique : c'est celle dont nous donnons les dessins ; l'autre, gardée pour des inoculations, a été perdue accidentellement.

Au mois de juillet, nous avons trouvé un cas semblable parmi quelques souris inoculées avec la tumeur de M. Jensen, quelques semaines auparavant. Quand la tumeur, grosse comme un pois,

fut observée, l'animal était déjà très cachectique, par suite de gêne de la nutrition. La souris a été sacrifiée; les inoculations à d'autres souris avec des fragments de la tumeur fraîche, des débris de dents et des masses nécrotiques, de l'émulsion, du filtrat sur Berkefeld, n'ont encore, 6 mois après, rien donné. Il faut ajouter que bon nombre de souris inoculées ont succombé par suite d'autres maladies, surtout par sarcosporidiose et diarrhée infectieuse.

*
* *

Tumeur molluscoïde.

Comme 4^e forme de tumeurs épithéliales de la souris, nous pouvons, grâce à l'obligeance de M. Borrel, signaler un cas, plus rare que les précédents, qui n'a été jusqu'à présent observé qu'une fois.

Il s'agit d'une tumeur pédiculée qui pendait sous la poitrine d'une vieille souris, et qui était déjà grosse comme une noix, lorsque la souris fut apportée au laboratoire. On ne sait pas combien de temps il a fallu pour que la tumeur atteigne ce développement. La souris a été sacrifiée en bon état de santé, sans qu'il se soit produit de cachexie.

A l'autopsie, on trouvait le pédicule étroit de la tumeur partant de la région de l'appendice xiphoïde du sternum; la tumeur était encapsulée, s'énueléait bien et n'était pas adhérente à la peau qui l'entourait.

Ce qui frappait l'œil tout d'abord, c'était la régularité, vraiment extraordinaire, que présentait la structure de cette tumeur.

Une coupe, passant par le centre, montre que la tumeur est composée de lobes rangés radiairement comme les rayons d'une roue. Cette structure radiaire s'étend dans toutes les directions; les lobes forment ainsi de petits cônes ou plutôt des corps pyriformes, dont les sommets sont orientés vers le centre et dont les bases sont tournées du côté de la périphérie. Le centre a un aspect sec, villeux, comme mortifié, tandis que les lobes de la périphérie présentent un aspect rose et hyalin.

Les petits lobes pyriformes sont formés de boyaux longs, d'origine épithéliale, orientés longitudinalement, dans un tissu conjonctif, assez riche en cellules. A la périphérie du cône et

près de sa base, les boyaux se montrent comme des cylindres de cellules épithéliales, qui rappellent les cellules des couches profondes de la peau, tandis qu'au centre du cône il se produit une transformation en squames épidermiques, commençant dans l'intérieur du cylindre et bientôt s'étendant à toutes les cellules; on voit ainsi des tubes entièrement formés de squames épidermiques, qui parcourent le lobe longitudinalement (pl. IX, fig. 2).

La coupe transversale d'un lobe, comme le montre le dessin (pl. IX, fig. 1), présente un aspect qui, en général, rappelle un peu celui de la grosse tumeur; une périphérie vivante, rose et hyaline, qui, sous le microscope, montre les cylindres épithéliaux coupés en travers, et un centre comme desséché et nécrotique, où les éléments épithéliaux sont transformés en squames épidermiques. Cette transformation en squames cornées est beaucoup plus avancée dans les lobes qui se rapprochent du centre de la tumeur que dans les lobes périphériques; tandis qu'à la périphérie on ne trouve cette transformation que dans la partie centrale du lobe, les lobes centraux l'ont subie entièrement, et toute la coupe présente cet aspect desséché et mortifié des globes épidermiques.

Les cellules épithéliales, dont sont composées les parties encore vivantes des boyaux, ne semblent pas correspondre tout à fait à des cellules malpighiennes, comme celles que nous avons vues dans la tumeur précédente. Le cylindre épithélial se termine le plus souvent par une petite formation kystique, bordée d'une ou plusieurs couches de cellules; dans la cavité, on voit proéminer un bourgeon épithélial. Sur la coupe transversale, que montre notre dessin (pl. IX, fig. 3 et 4), on retrouve ces formations, coupées dans leur épaisseur; dans l'espace qui reste entre le bourgeon épithélial et la paroi, on voit des cellules détachées et des leucocytes, qui se rencontrent aussi dans l'intérieur des cellules épithéliales, montrant les mêmes figures de karyolyse, que nous avons décrites précédemment.

Nous ne pouvons pas donner une interprétation exacte de cette tumeur et nous ne savons pas quelles cellules lui ont donné naissance. Les longs cylindres droits dont les cellules sont transformées en squames épidermiques, et dont les bouts, souvent ramifiés et un peu renflés, présentent parfois une sorte de cavité à leur centre, font penser à un processus

analogue à celui qui, à l'état embryonnaire, donne lieu à la formation des poils. On pourrait croire à une tumeur partie de la profondeur des follicules pileux.

A cause de sa structure, régulièrement radiaire, qui rappelle les lobes d'un *molluscum contagiosum*, M. Borrel a proposé le nom de *tumeur molluscoïde* pour cette forme.

Quelle que soit son origine, cette tumeur semble avoir une allure moins maligne que les tumeurs précédentes. Elle n'a été trouvée qu'une fois, dans un élevage, ou aucune autre tumeur ne s'est produite. Il n'y avait pas de métastases. Les inoculations avec des fragments de tumeur fraîche, à 12 souris, et des inoculations de tumeur desséchée n'ont rien donné.

*
* *

Lymphôme malin de la souris.

Nous pouvons encore signaler en quelques mots une forme de tumeur de la souris, qui a pour point de départ non plus un tissu épithélial, mais un tissu d'origine mésodermique.

Il s'agit plutôt d'une hypertrophie ou hyperplasie de tissu préexistant que d'une néoformation, dans le sens précis du mot; mais le développement excessif de ce tissu donne tout à fait l'impression de tumeur.

C'est pour cette raison que nous l'avons réunie aux autres tumeurs de la souris.

Nous retrouvons aussi, chez l'homme, une affection analogue à cette tumeur de la souris, elle est désignée sous le nom de lymphadénie aleucémique, adénie, maladie de Hodgkin, etc.

Les symptômes de la maladie chez la souris sont, comme chez l'homme, une hypertrophie excessive de tous les ganglions et de tout le tissu adénoïde, sans que le sang offre de lésions appréciables. D'abord on observe un gonflement des ganglions du cou, de l'aisselle et de l'aîne, formant des paquets qui peuvent atteindre et même dépasser la grosseur d'une noisette.

On ne trouve pas le nombre de globules blancs sensiblement augmenté dans le sang périphérique, et la proportion entre les différentes espèces de globules blancs semble rester normale.

Puis les ganglions internes commencent à gonfler, l'abdomen augmente de volume; on peut parfois voir et sentir les contours de la rate grossie et du foie.

L'animal devient maigre, les poils se hérissent et il meurt en cachexie.

A l'autopsie, tous les ganglions externes sont augmentés de volume et réunis en paquets, ils atteignent par exemple la grosseur d'un pois; leur coupe présente un aspect uniformément gris rougeâtre.

La rate est très grossie (3×4 centimètre par exemple); elle a conservé sa forme et son aspect macroscopique.

Le foie est augmenté de volume, lui aussi, parfois considérablement; quelquefois on le voit parsemé de taches opaques.

Les reins n'offrent pas à l'œil nu de lésions appréciables.

Les ganglions mésentériques sont augmentés, comme les ganglions externes; en général, cependant, ils sont un peu moins gros.

Dans la cavité thoracique, les ganglions du médiastin, surtout dans la partie supérieure, sont également très hypertrophiés.

Ordinairement les poumons n'offrent pas de lésions à l'œil nu, mais quelquefois on observe de petits nodules atteignant les dimensions d'un grain de chènevis.

A l'examen microscopique, l'image est très peu variée: on voit partout une hypertrophie excessive ou une néoformation de tissu adénoïde; ce tissu est modelé sur le type du tissu adénoïde normal, tel que celui qui entre dans la constitution des follicules des ganglions lymphatiques. On voit les mêmes petites cellules lymphoïdes entassées l'une sur l'autre, sans qu'on puisse ordinairement observer le tissu réticulé.

Dans les ganglions, comme dans la rate, la différence entre les follicules et la pulpe est peu prononcée. Les follicules sont augmentés de volume aux dépens de la pulpe.

Parmi les organes internes, c'est le poumon qui le plus souvent montre les lésions les plus prononcées.

Autour de tous les petits vaisseaux plus gros que les capillaires, on observe une agglomération de cellules lymphoïdes qui les entoure comme une gaine, le plus souvent, d'une épaisseur très considérable (pl. IX, fig. 5).

Parfois l'hyperplasie du tissu adénoïde est si considérable qu'elle forme un nodule saillant; dans ces nodules on trouve toujours un vaisseau central, autour duquel la petite tumeur s'est formée.

Le foie montre les mêmes altérations : une infiltration mononucléaire interlobulaire en rapport avec des petits vaisseaux sanguins. Les capillaires du foie sont gorgés de globules blancs.

Le rein présente les mêmes lésions, de préférence dans la partie corticale, où les tubes contournés sont éloignés l'un de l'autre, par suite du développement excessif du tissu adénoïde autour des vaisseaux. Sur une coupe longitudinale, on voit toutes les ramifications vasculaires entourées de cette gaine lymphoïde, comme le montre, à un faible grossissement, la fig. 6, pl. IX.

Une fois, on a observé la formation d'un nodule lymphoïde gros comme un pois dans le tissu cutané et sous-cutané. La structure de ce nodule est identique à celle des ganglions et à celle de la rate.

Quand on regarde toutes ces agglomérations de cellules lymphoïdes (ganglions, rate, poumons, foie, reins, peau), on peut presque dire que toute la souris est en voie de se transformer en un gros ganglion. Tout le tissu adénoïde préexistant est hyperplasié et même dans certains endroits, où on ne trouve à l'état normal que des traces insignifiantes de ce tissu, il s'en est formé des quantités considérables.

Les lésions anatomo-pathologiques sont celles qu'on rencontre chez l'homme dans la lymphadénie aleucémique. Chez la souris, qui semble résister mieux que l'homme à toutes les tumeurs, celles-ci peuvent arriver à un développement plus considérable.

La souris qui a fourni le premier cas de cette tumeur a été mise dans une cage avec d'autres souris saines de diverses provenances.

Dans l'espace de 2 ans, *cinq cas identiques se sont produits dans la même cage*, tandis qu'on n'a vu aucun autre cas dans les autres cages.

On n'en a pas vu non plus chez les fournisseurs, qui, à présent, sont avertis et apportent au laboratoire toute souris atteinte de tumeur ou de quelque chose qui y ressemble.

Il paraît bien que le transport de l'infection d'une souris à l'autre soit possible, mais nous ne savons pas jusqu'à présent comment se fait cette transmission.

De nombreux fragments de tumeur ont été inoculés sans résultat.

L'ingestion de crottes d'une souris malade par d'autres souris n'a rien donné non plus.

Comme pour les autres formes du cancer de la souris, nous avons probablement affaire à un virus qui, avec les méthodes actuelles, nous échappe complètement, — soit qu'il soit trop facilement détruit par les alexines, par exemple, soit qu'il faille un passage par un hôte intermédiaire, ou un mode d'inoculation tout particulier.

Le dessin fig. 5, pl. IX montre dans un vaisseau une figure observée par M. Borrel, qui fait penser à un parasite et qui pendant longtemps a orienté nos recherches dans la direction des filaires du sang.

Un parasite de ce genre vivant dans le sang expliquerait très bien l'hyperplasie lymphoïde autour des vaisseaux, d'autant plus qu'en connaît des hypertrophies ganglionnaires provoquées par des filaires des pays chauds. Un examen minutieux du sang et de tous les organes internes n'a rien montré de semblable. La figure intra-artérielle sur le dessin semble se réduire à une paroi artérielle détachée qui a pris cette forme bizarre.

CONCLUSIONS

1° On rencontre chez la souris blanche différentes formes de tumeurs épithéliales qui, en général, montrent les caractères des tumeurs malignes : elles croissent sans cesse, en infiltrant les tissus environnants, produisent des métastases et provoquent la cachexie et la mort de l'animal. Certaines formes montrent la plus grande ressemblance avec des formes qu'on rencontre chez l'homme ;

2° Le type le plus fréquent qu'on a pu le mieux étudier montre les caractères d'une maladie infectieuse. On observe, dans certains élevages, des séries de cas à allure épidémique ou endémique.

L'introduction de souris portant des tumeurs dans une cage de souris d'élevage, indemnes jusqu'alors, a pu déterminer l'apparition de plusieurs cas de tumeurs identiques ; la possibilité de réaliser une contagion est donc établie. Il en est de même pour l'épithélioma de la mâchoire et le lymphôme malin que nous avons étudiés ;

3° Trois de ces formes produisent des métastases par embolies cellulaires, pour 2 formes par la voie sanguine dans les vaisseaux du poumon, pour 1 forme par les voies lymphatiques dans les ganglions.

Les cellules cancéreuses peuvent dans certains cas continuer à vivre et à se développer, greffées sur un autre organisme; il s'agit, à proprement parler, d'une métastase chez un autre animal. Ces greffes cellulaires sont influencées par plusieurs facteurs que nous ne connaissons presque pas : caractères biologiques des cellules des différentes tumeurs, variétés de la race des souris, etc.;

4° On voit parfois la formation de petites tumeurs dans les poumons des souris cancéreuses qui semblent être nées aux dépens de cellules propres du poumon, et non pas aux dépens des cellules métastatiques. Il est permis de se demander si, dans ces cas-là, le virus cancéreux supposé n'a pas été transporté au niveau du poumon et n'a pas fait proliférer les cellules épithéliales de cet organe;

5° Les inclusions intra-cellulaires rencontrées dans les différentes formes de tumeurs de la souris peuvent, pour la plupart, être expliquées par la pénétration de leucocytes, dans les cellules cancéreuses, où ils meurent et subissent des processus de karyolyse et dissolution.

Explication des Planches.

Les photographies et les dessins, tous faits à la chambre claire, proviennent de coupes de tumeurs ou d'organes de la souris, fixés par le fixateur de Borrel (Flemming modifié) et colorées avec rouge de Magenta-Picro-indigo-carmin, à part 3 figures, obtenues après fixation par sublimé et coloration par hématoxyline-éosine (pl. VI, fig. 4; pl. VII, fig. 1; et pl. IX, fig. 6). Les photographies ne sont pas retouchées.

PLANCHE V

ADÉNOCARCINOME, TYPE DE PARIS

Phot. 1 et 2 montrent avec le même grossissement (obj. 4) 2 types de cette tumeur.

Phot. 1 offre l'aspect ordinaire où les tubes de type glandulaire, pressés les uns contre les autres sans tissu conjonctif interstitiel appréciable, forment des lobes, entourés de cloisons conjonctives. Les tubes sont tantôt petits, tantôt plus grands, souvent distendus et donnant l'aspect d'un adénome kystique; entre les tubes on voit des amas solides de cellules, souvent aussi des cellules isolées du même type.

Phot. 2 montre un aspect un peu différent : des petits tubes, ou des cylindres pleins, sont entourés séparément d'un tissu conjonctif.

Phot. 3. Montre avec un plus fort grossissement (obj. 7) une tumeur du même type, apparue 4 semaines après inoculation dans les mamelles d'une émulsion de tumeur, filtrée d'abord sur papier et puis sur bougie Berkefeld. On voit des tubes bordés d'une couche de cellules d'aspect épithélial, parfois donnant naissance à des amas solides de cellules; de temps en temps, on voit quelques fibrilles conjonctives entre les éléments épithéliaux.

Phot. 4. *Métastase intravasculaire du voumon*, montrant la

forme primitive de la métastase dans cette tumeur : des embolies de cellules cancéreuses dans les vaisseaux du poulmon, qui continuent à se développer dans l'intérieur des vaisseaux sans les perforer, aussi bien vers le centre que vers la périphérie. Un grand nombre de vaisseaux du poulmon peuvent ainsi être trouvés remplis de tissu cancéreux.

Phot. 5. — *Métastase intrapulmonaire*, où l'embolie cancéreuse est arrêtée dans un vaisseau à paroi mince qui a été promptement perforée; après quoi les bourgeons cancéreux se développent en *infiltrant* le tissu interalvéolaire.

Le nodule présentant la structure de la tumeur initiale dans tous ses détails est entouré de tous les côtés de tissu pulmonaire sain.

Phot. 6. — *Nodule adénomateux du poulmon* qui semble avoir pris naissance dans l'épithélium propre du poulmon.

La partie sombre au milieu de la phot. représente une petite tumeur, constituée par de grosses alvéoles, tapissées d'un épithélium cylindrique ou cubique. La tumeur semble s'être développée aux dépens de l'épithélium de la bronche, dont la lumière est représentée par la partie claire sur la phot.

En haut et en bas (près du chiffre 6), on voit des agglomérations considérables de cellules mononucléaires autour des vaisseaux; en dehors de cela, le tissu pulmonaire n'offre pas de signes d'inflammation.

Dans la lumière de la bronche, en haut, touchant le bord de la phot. on voit un corps, fortement coloré, sans structure définie, dont la nature reste obscure.

PLANCHE VI

TUMEUR DE M. JENSEN

Phot. 1. Montre la structure de la tumeur principale, obtenue par inoculation : des lobes bourgeonnants, au centre nécrotique, séparés les uns des autres par de minces cloisons de tissu conjonctif.

Phot. 2. — *Métastase intraveineuse*. Montre des masses cancéreuses bourgeonnantes à l'intérieur de 2 grosses veines (1 et 2), la veine jugulaire et la veine sous-clavière. La photographie représente une coupe transversale du médiastin

près de l'ouverture supérieure de la cage thoracique. En 3, l'œsophage; en 4, la trachée; en 5, un ganglion médiastinal.

Phot. 3. — *Métastases intravasculaires du poumon*. Représente à un très faible grossissement (obj. 0) une coupe, traversant les poumons à la hauteur de la bifurcation de l'artère pulmonaire (1). On voit les branches de l'artère pulmonaire dans le poumon droit remplies d'embolies cancéreuses. En 2 on voit la veine cave supérieure distendue par les masses cancéreuses. (Le même cas que la phot. 2.) En 3, la coupe de l'œsophage.

Phot. 4. — Représente à un grossissement plus fort une *embolie cancéreuse* (1) dans un vaisseau du poumon à calibre moyen à côté d'une bronche (2); ce qui semble prouver que l'embolie cancéreuse est constituée par un assez grand amas de cellules et non pas par des cellules isolées. On reconnaît la structure d'une tumeur de M. Jensen : le gros bourgeon cancéreux à centre nécrotique.

Phot. 5. — Une coupe par les poumons et le cœur (du même cas que les phot. 2, 3 et 6) à un très faible grossissement.

Les masses cancéreuses, développées dans les veines, que nous pouvons suivre sur les phot. 2 et 3, s'étendent vers le centre jusqu'au cœur et le dernier prolongement se voit flottant librement dans l'oreillette droite (1). Sur la surface du poumon gauche proéminent 2 nodules *intrapulmonaires*, correspondant au nodule représenté sur la phot. 5. pl. V. dans la forme de Paris.

Phot. 6. — Montre cette *métastase dans le cœur* à un grossissement plus fort, permettant de reconnaître la structure de la tumeur de M. Jensen.

PLANCHE VII

FIG. 1 ET 2. — LA TUMEUR DE LA MACHOIRE

Fig. 1. — Des lobes épithéliaux de la tumeur de la mâchoire, en voie de transformation en globes épidermiques.

L'aspect est celui d'un cancer pavimenteux lobulé corné chez l'homme.

Fig. 2. — Métastase ganglionnaire de cette tumeur. A la périphérie du ganglion, sous la capsule, on voit de nombreux amas de cellules épithéliales, en grande partie déjà transformés en globes épidermiques.

A droite, on voit le tissu adénoïde du ganglion; le tissu épithélial qui entoure les globes épidermiques se distingue bien du tissu ganglionnaire.

FIG. 3-5. — ADÉNOCARCINOME DE LA SOURIS.

Fig. 3. — Coupe d'un nodule adénomateux du poumon, dessinée à un grossissement d'environ 350 fois. La phot. 6, pl. V, permet de se rendre compte de l'ensemble d'un tel nodule.

La structure pulmonaire est conservée. On voit de grosses alvéoles tapissées par un épithélium cubique ou cylindrique, dans l'intérieur des alvéoles souvent des cellules détachées, remplies de granulations noires. Ces nodules semblent s'être formés aux dépens des cellules épithéliales du poumon et non pas aux dépens des cellules métastatiques.

Fig. 4. — Coupe d'une métastase pulmonaire, montrant des inclusions cellulaires, environ 950 fois grossie.

En bas on voit des inclusions de petite taille, fortement colorées, d'aspect granuleux, souvent accolées au noyau. 3 cellules en haut montrent des inclusions plus grosses, logées dans des encoches des noyaux, entourées d'un halo clair; ce sont évidemment des leucocytes pénétrés dans les cellules en voie de karyolyse et de dissolution.

En haut, à gauche, un leucocyte qui pénètre *entre* les cellules cancéreuses (pas bien rendu sur la figure).

Fig. 5. — Un tube à fort grossissement, montrant les inclusions intra-cellulaires de grande taille, ressemblant à celles de la figure précédente et de la fig. 5, pl. VIII.

PLANCHE VIII

TUMEUR DE M. JENSEN

Fig. 1. — Coupe du médiastin d'une souris cancéreuse (tumeur principale à l'épaule droite), montrant la *veine cave supérieure* à un faible grossissement (obj. 3, oc. 2), cf. pl. VI, phot. 2, 3, 5 et 6.

La veine est distendue par des masses cancéreuses bourgeonnantes. Dans une partie des bourgeons, le centre est déjà nécrotique. Les bourgeons sont enveloppés et séparés les uns des autres par une couche mince de tissu conjonctif.

En dehors de la veine, on voit du tissu adénoïde.

Fig. 2. — *Nodule adénomateux du poumon dans la tumeur de M. Jensen.*

On voit de grosses alvéoles tapissées par une couche de cellules épithéliales cylindriques ou cubiques. Les parois forment des proéminences dans l'intérieur des alvéoles, donnant ainsi l'aspect de formations papillaires au début.

Il est peu probable qu'un nodule de cette structure puisse être développé aux dépens des cellules métastatiques de la tumeur de M. Jensen; phot. 4. pl. VI montre l'aspect habituel des cellules métastatiques, dans cette forme. Au contraire, ce nodule semble avoir pris naissance dans les cellules épithéliales propres du poumon. (Comp. pl. V, phot. 6, et pl. VII, fig. 3.)

Fig. 3. — Inclusions intra-cellulaires dans la forme de M. Jensen. Elles semblent s'expliquer naturellement comme des leucocytes pénétrés dans les cellules, et qui y meurent en y subissant des processus de karyolyse et de dissolution.

PLANCHE IX

PHOTOGRAPHIES ET DESSINS FAITS A LA CHAMBRE CLAIRE

Fig. 1-4. — *Tumeur molluscoïde.*

Fig. 1. — Montre la moitié d'un des lobes dont est composée la tumeur; le lobe est coupé dans son épaisseur.

On voit dans le stroma conjonctif des amas de cellules épithéliales, vers la périphérie constitués de cellules vivantes, vers le centre transformés en globes épidermiques.

Fig. 2. — Une coupe longitudinale d'un lobe.

Les amas cellulaires dans la figure précédente se montrent ici constitués par de longs cylindres droits, parcourant le lobe dans toute sa longueur; vers la périphérie du lobe, ils sont composés de cellules vivantes, tandis que la plus grande partie est transformée en squames épidermiques.

Fig. 3 et 4. — Montrent les mêmes éléments à un grossissement plus fort, coupés dans leur épaisseur.

Fig. 3. — Représente une partie périphérique d'un lobe où la transformation cornée n'a pas encore commencé; on voit de petites formations kystiques, dans la cavité desquelles un bourgeon épithélial procède; quelques cellules détachées et des

leucocytes se trouvent dans l'espace qui reste entre le bourgeon épithélial et la paroi.

Fig. 4. — Montre les mêmes éléments dans une partie du lobe, plus rapprochée du centre où la formation de globes épidermiques est commencée.

Fig. 5 et 6. — *Lymphôme malin*.

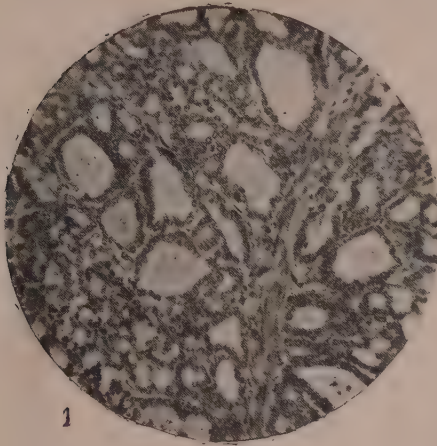
Fig. 5. — Coupe du poumon à un faible grossissement.

La partie sombre autour du vaisseau est constituée par une hyperplasie excessive de tissu adénoïde.

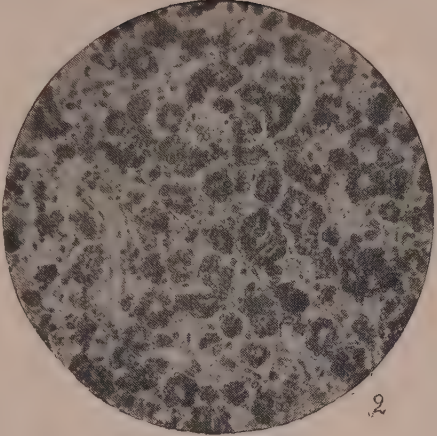
Dans la lumière du vaisseau (à droite), on voit une figure bizarre qui pourrait faire penser à un parasite du sang, par exemple dans le genre des filaires, mais dont la nature parasitaire est très douteuse.

Fig. 6. — Coupe longitudinale du rein à un très faible grossissement (obj. 0, oc. 4).

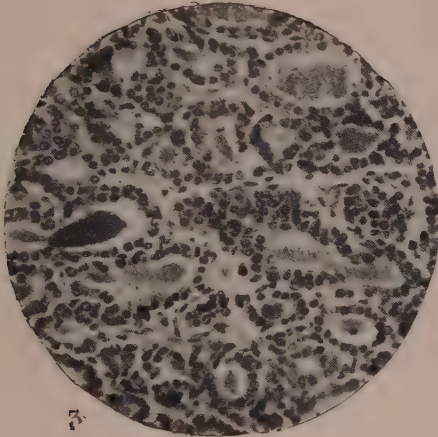
Tout ce qui est en noir représente du tissu lymphoïde, développé autour des ramifications vasculaires.



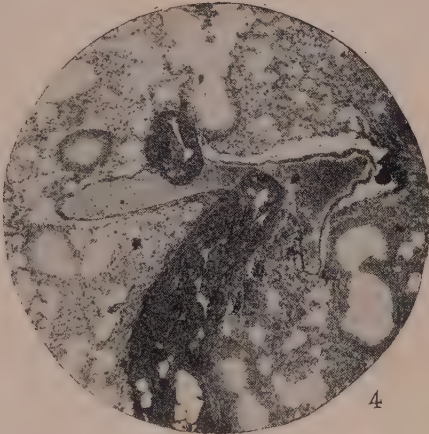
1



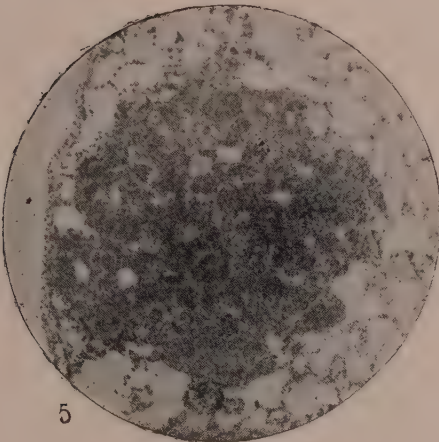
2



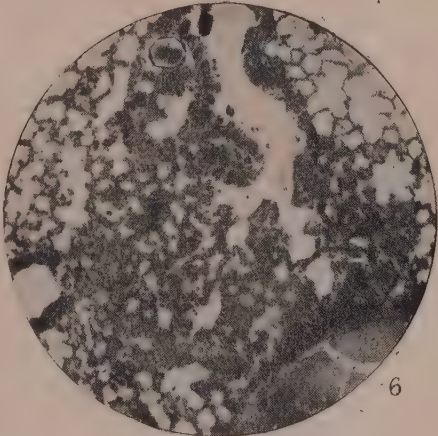
3



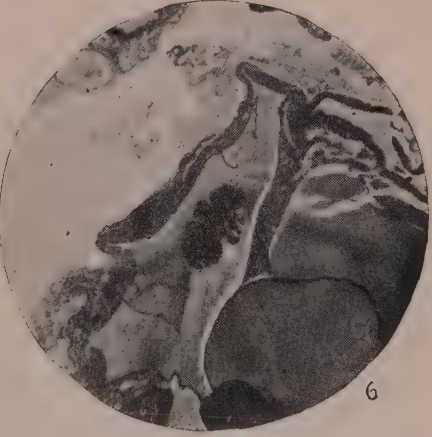
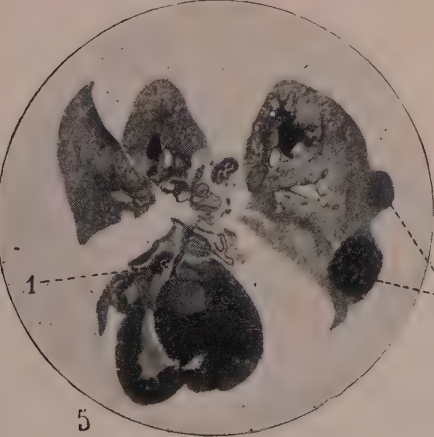
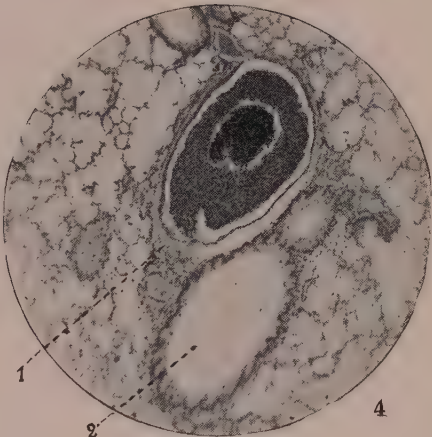
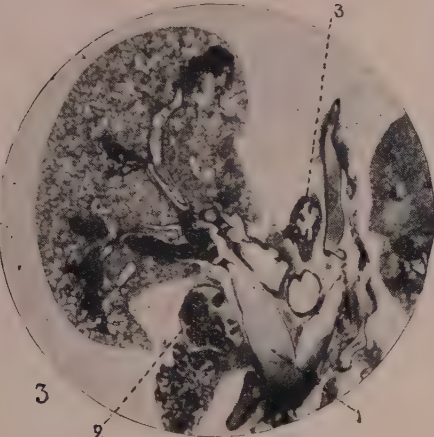
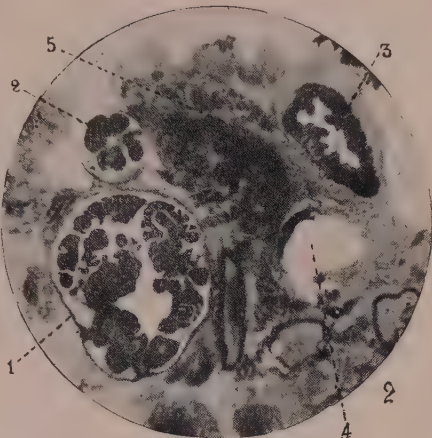
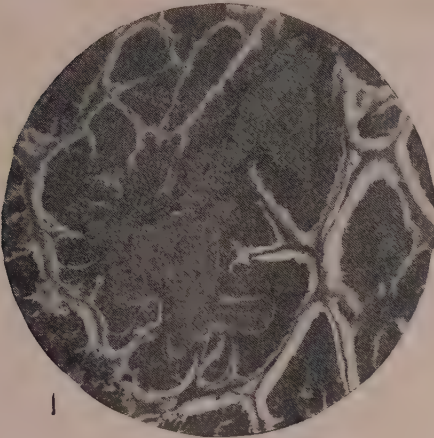
4

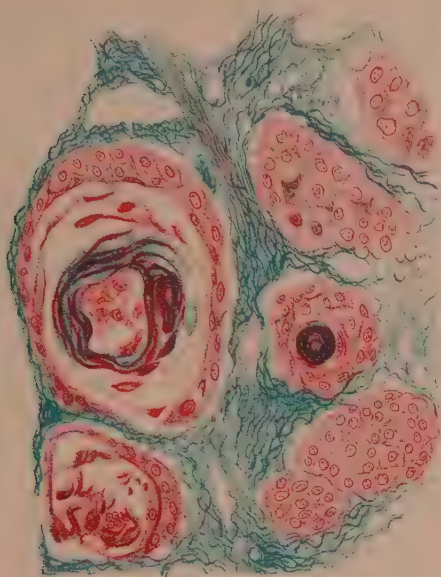


5



6

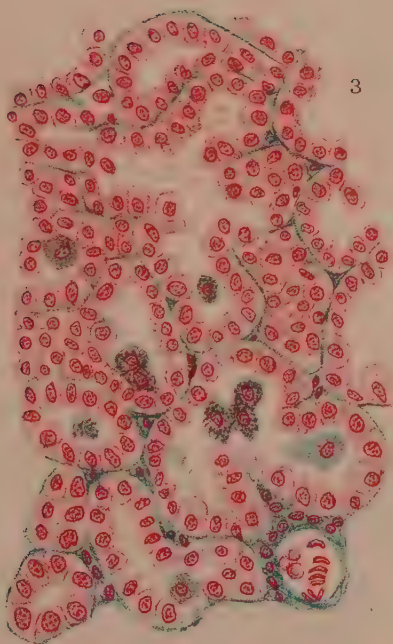




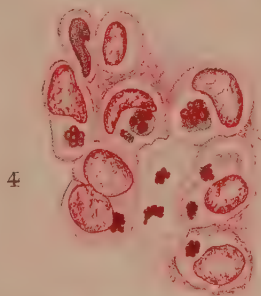
1



2



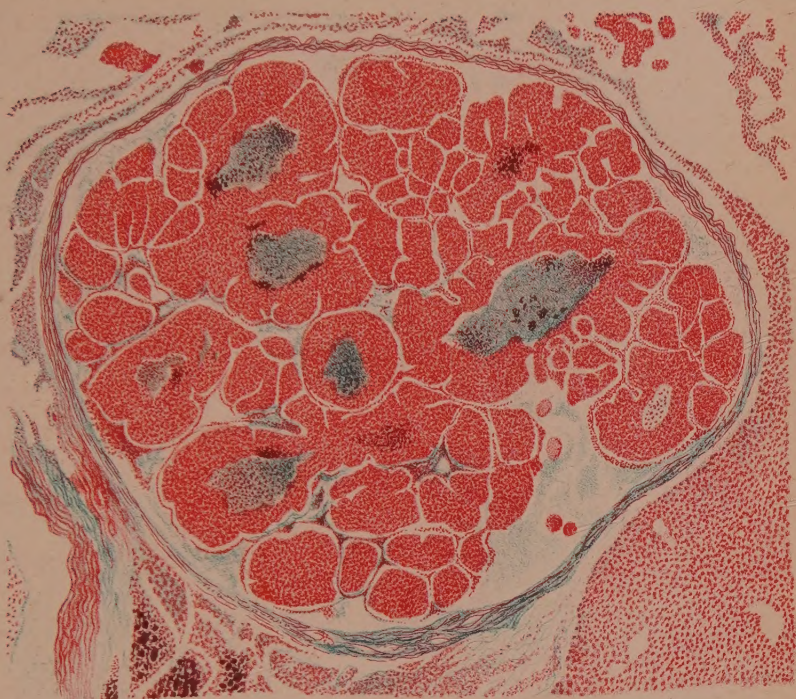
3



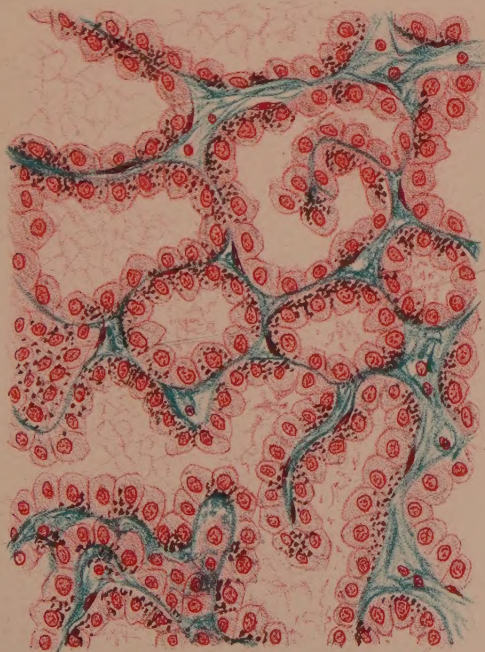
4



5



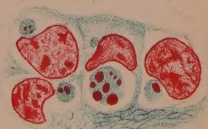
1



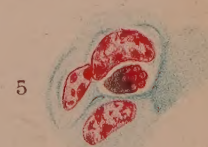
2



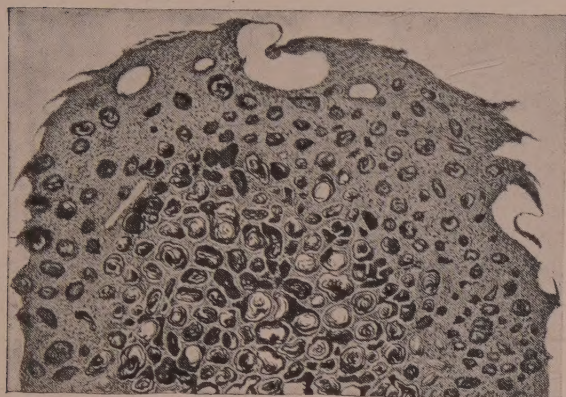
3



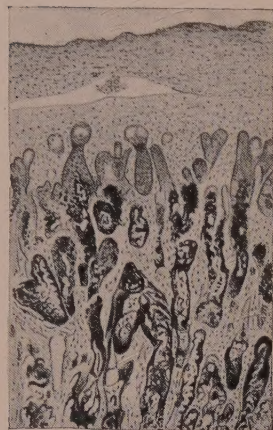
4



5

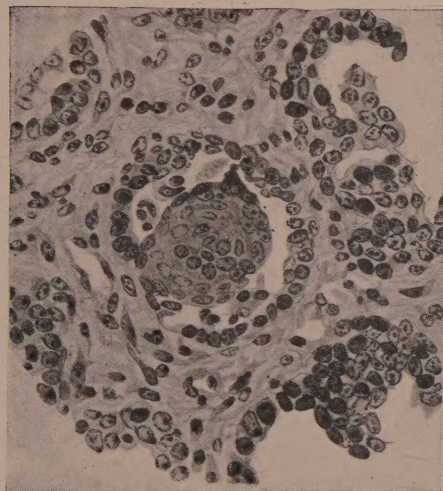


1

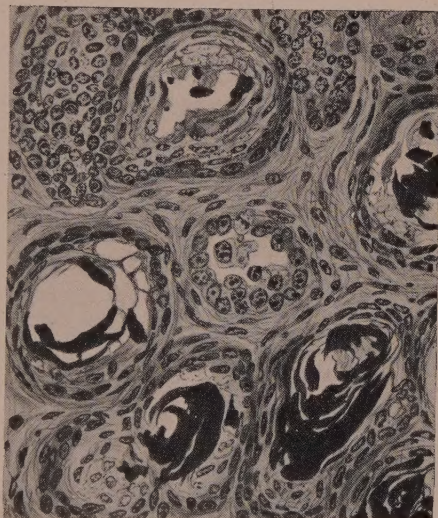


2

3



4



5



6

